

Das Verhalten einiger Blutparameter nach unterschiedlicher Applikationsform von Etomidate

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Walter Locher

aus
München 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Das Verhalten einiger Blutparameter nach unterschiedlicher Applikationsform von Etomidate

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Walter Locher

aus
München 1978



Druck: Hieronymus Buchreproduktions GmbH München
Binden: Buchbinderei Robert Ketterer München

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Anaesthesieabteilung

(Leitung: Prof. Dr. A. Doenicke)

DAS VERHALTEN EINIGER BLUTPARAMETER
NACH UNTERSCHIEDLICHER APPLIKATIONSFORM
VON ETOMIDATE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Walter Locher
aus
München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.12.1978

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich
für die Überlassung des Themas und die
großzügige Unterstützung bei der Durch-
führung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methodik	2
1. Pharmaka	2
2. Versuchspersonen	3
3. Versuchsreihen	3
4. Praemedikation	4
5. Versuchsanordnung und Meßmethoden	4
6. Parallel Untersuchungen	6
7. Statistische Auswertung	7
C. Ergebnisse	8
I. 0,3 mg/kg KG Etomidate injiziert in 10 und 60 Sekunden	
1. Hämatokrit	8
2. Hämoglobin	8
3. Erythrozyten	9
4. Eiweißfraktionen und Gesamteiweiß	10
a) α_1 - Globuline	10
b) α_2 - Globuline	10
c) β - Globuline	11
d) γ - Globuline	11
e) Albumin	11
f) Gesamteiweiß	12
5. Herzfrequenz	12
6. Blutdruck	13

II. Zweimalige Nachinjektion von je 0,15 mg/kg KG	
sowie 0,3 mg/kg KG Etomidate als Tropf-	
infusion.	14
1. Hämatokrit	14
2. Hämoglobin	15
3. Erythrozyten	16
4. Eiweißfraktionen und Gesamteiweiß	17
a) α_1 - Globuline	17
b) α_2 - Globuline	17
c) β - Globuline	17
d) γ - Globuline	17
e) Albumin	18
f) Gesamteiweiß	18
5. Herzfrequenz	19
6. Blutdruck	21
III. Etomidate in steigender Dosierung	22
1. Hämatokrit	22
2. Hämoglobin	23
3. Erythrozyten	24
4. Eiweißfraktionen und Gesamteiweiß	25
a) α_1 - Globuline	25
b) α_2 - Globuline	25
c) β - Globuline	26
d) γ - Globuline	27
e) Albumin	28
f) Gesamteiweiß	28

	Seite
5. Herzfrequenz	29
6. Blutdruck	31
D. Diskussion	33
E. Zusammenfassung	40
F. Tabellen und Kurven	42
G. Literaturverzeichnis	84

A) Einleitung

Zeit über 40 Jahren werden in der Anaesthesie intravenöse Narkotika angewandt. Zu Beginn der Entwicklung standen barbitursäurehaltige Anaesthetika im Vordergrund, die jedoch bedingt durch ihre Kreislauf- und myokarddepressorische Wirkung und (durch) anderen negativen Eigenschaften wie z.B. ihr langsamer Metabolismus von barbiturfreien Anaesthetika verdrängt wurden.

Mit der Entwicklung der neuen Substanz Etomidate sollte ein weiterer Versuch der Abwendung von den barbiturhaltigen Narkosemitteln unternommen werden.

Am 21.3.1972 erfolgte die erste Narkose am Menschen mit dem kurzwirkenden i.v. Hypnotikum Etomidate (2). Die vorausgegangenen tierexperimentellen Untersuchungen wurden von Jansen et al. (1) durchgeführt und publiziert. Schon aus den ersten klinischen Untersuchungen war zu erkennen, daß sich Etomidate im Hinblick auf eine fehlende Histaminfreisetzung (8), durch seine guten Herz-Kreislauf Eigenschaften (4), durch keinerlei Hemmung der Leberbeatmung (9), sowie seiner raschen Metabolisierung (3) im Vergleich zu anderen i.v. Narkotika auszeichnet und zur Einleitung einer Inhalationsanaesthesie an Bedeutung gewinnt.

Zwar durfte von Etomidate aus all den klinischen Erfahrungen ein stabiles Kreislauf - Verhalten erwartet werden, doch lagen Untersuchungen über das Verhalten einiger wichtiger Blutparameter in Verbindung mit Blutdruck und Herzfrequenz noch nicht vor.

So sollten mit dieser Studie durch unterschiedliche Applikations- und Dosierungsmöglichkeiten von Etomidate eventuelle Reaktionen von Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Serumproteinen nebst Blutdruck und Herzfrequenz erfaßt werden.

B) Methodik

1. Pharmaka

a) Etomidate

Bei dem intravenösen Kurznarkotikum handelt es sich um das Ethyl - 1 - (alpha-methyl-benzyl) - imidazol - 5 - carboxylat ($C_{14} H_{16} N_2 O_2$) mit einem Molekulargewicht von 244,28, einen Ester, der im Organismus von Esterasen gespalten wird. Etomidate liegt als weißes bis gelbliches, kristallines oder amorphes Pulver vor mit einem Schmelzpunkt von 65 - 70 °C, das in wässriger Lösung (pH ca. 3,5) appliziert wird (1).

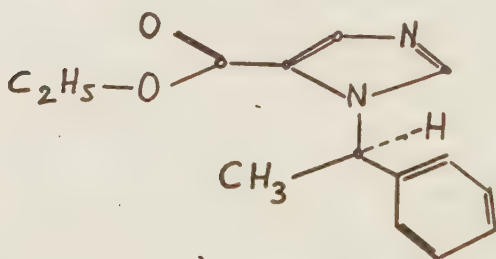


Abb.1 Etomidate

b) Fentanyl

Es bewirkt Analgesie für etwa 20 - 30 Minuten und lähmt das Atemzentrum.

c) Diazepam

Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Hemmung der polysynaptischen Reflexaktivität, einer Verstärkung praesynaptischer Hemm-

mechanismen und in der Dämpfung der Aktivität von γ -Moto-
neuronen. Es gehört klinisch zu den stärksten Hemmern myoklonischer
Erscheinungen.

Die Hauptsangriffspunkte von Diazepam und Fentanyl liegen
in subkortikalen Strukturen (6,14).

d) Atropin

bewirkt eine Dämpfung der Vagus-Erregbarkeit.

2. Versuchspersonen

Die 15 anamnestisch gesunden, männlichen Versuchspersonen
- alles Studenten im Alter von 20 - 30 Jahren, mit einem Körper-
gewicht von 60 - 75 kg - stellten sich freiwillig, in nüchternen
Zustand zur Verfügung. Die Auswahl war zufällig.

3. Versuchsreihen

Die Personen wurden in drei Gruppen unterteilt. Den 6 Versuchs-
personen der Gruppe I wurde jeweils 0,3 mg/kg KG Etomidate
zuerst in 10 sec. und nach ca. 14 tägigen Abstand in 60 sec.
i.v. injiziert.

Gruppe II, ebenfalls 6 Studenten, erhielt zum Zwecke einer
Narkoseverlängerung zuerst 0,3 mg/kg ^{KG} Etomidate innerhalb von
60 sec. und dann in der 5. sowie 12. Min. nach Injektionsende
jeweils 0,15 mg/kg KG Etomidate in 60 sec. als Nachinjektion.

Diesem Versuch wurde vergleichend eine zweite Narkose gegen-
übergestellt, wobei die gleiche Menge Etomidate (0,3 mg/kg KG)
in 250 ml Glukose als Tropfinfusion von der 5. bis zur 14. Min.
infundiert wurde.

Den 3 Personen der Versuchsreihe III wurde Etomidate in steigender Konzentration von 0,1 bis 0,4 mg/kg KG in 10 sec. injiziert. Die Probanden dieser Gruppe mußten etwa alle 5 Tage erscheinen.

4. Praemedikation

Die Praemedikation änderte sich während der Versuche in den drei verschiedenen Gruppen nicht:

- 15 Minuten vor Etomidate Injektion 0,5 mg Atropin;
- 10 Minuten vor Etomidate Injektion 0,05 mg Diazepam/kg KG;
- 5 Minuten vor Etomidate Injektion 0,1 mg Fentanyl;

5. Versuchsanordnung und Meßmethoden

Die Untersuchungen wurden alle an nüchternen, ausgeruhten, bequem gelagerten Probanden in dem gleichen Raum durchgeführt.

Jeder Versuchsperson wurde in die rechte vena mediana cubiti eine Braunüle zur Blutentnahme gelegt, während in dieselbe Vene am linken Arm eine Kanüle zur i.v. Applikation der Pharmaka eingeführt wurde. Für die Nach- bzw. Tropfinfusion wurde den jeweiligen Probanden ein weiterer venöser Zugang am Fußrücken gelegt.

Der periphere Blutdruck wurde unblutig nach Riva-Rocci gemessen. Die Manschette wurde am linken Oberarm angebracht und die Arteria brachialis wurde stets von demselben Untersucher auskultiert. Die Herzfrequenz wurde nach Anlegen der entsprechenden Elektroden aus dem EKG abgelesen.

Blutdruck und Herzfrequenz wurden ab der Atropingabe - also 15 Minuten vor der Etomidate Injektion - jede Minute gemessen.

Die Blutentnahme erfolgte bei Serie I in der 0., 1., 2., 8., und 16. Minute, bei Serie II in der 0., 1., 2., 4., 8., 9., 14., 16., 20., und 32. Minute, bei Serie III in der 0., 1., 2., 4., 8., und 16. Minute.

Blutdruck und Herzfrequenz wurden minütlich bis zur 20. Minute gemessen.

Meßmethoden

a) Hämoglobinbestimmung

Die Hämoglobinbestimmungen wurden mit dem Hämoglobinometer der Firma Coulter Electronics LTD durchgeführt. Als Reagenzien wurden benötigt: 10 ml Isoton (Coulter Electronics LTD.)

20 µl Blut

3 Tropfen Zap-Oglobin (Coulter Electronics)

b) Hämatokritbestimmung

Zwei heparinisierte Glascapillaren (Doppelbestimmung) wurden zu etwa 3/4 mit Blut gefüllt und mit Spezialkitt verschlossen. Nach Zentrifugieren bei 10.000 U/Minute in einer Mikro-Hämatokrit-zentrifuge für 5 Minuten wurde der Hämatokrit mit Hilfe eines Auswertegerätes bestimmt.

c) Erythrozytenbestimmung

Zur Ermittlung der Erythrozytenzahl per µl Vollblut wurde die mikroskopische Auszählung in der Neubauer Zählkammer angewandt.

Als Reagenz diente Hayem'sche Lösung. In die Erythrozytenpipette wurde Blut luftblasenfrei bis zur Marke 0.5 aufgezogen, sofort anschließend Hayem'sche Lösung bis zur Marke 101 nachgezogen und durch Schütteln miteinander gemischt. Anschließend wurde eine Neubauer Zählkammer beschickt und die Erythrozyten mikroskopisch ausgezählt.

d) Eiweißbestimmung

Die Serumproteine wurden elektrophoretisch bestimmt. Dazu wurden 5 ml Blut 15 Minuten zentrifugiert, das Serum auf eine Puffer getränkte Folie (Sartorius Membran Filter) aufgetragen und die Eiweißfraktionen in der Boskamp Meßkammer aufgeteilt. Die Auswertung des Streifen erfolgte durch direkte Photometrie (Eppendorf Photometer) sowie über den Elektrophoreserechner (Vogel).

Die Gesamteiweiße wurden mit der Biuret Methode bestimmt: 0,1 ml Serum wurde mit 5,0 ml NaCl sowie 5,0 ml Biuret im Reagenzglas gemischt und nach 30 Minuten im Eppendorf Photometer gemessen.

6. Parallel Untersuchungen

Für die gleichzeitig stattfindenden elektroencephalographischen Untersuchungen wurde das 12 - Kanal - EEG "Neuroscript" der Firma Hellige benutzt.

Die Auswertung der EEG - Kurven wurde nach einem alt bewährten Schema (7,10) im 40 sec. Abstand visuell vorgenommen, die Schlaftiefe geschätzt und graphisch in Hypnogrammen dargestellt.

Eine weitere Untersuchung beschäftigte sich mit der Bestimmung der Konzentration von Etomidate im menschlichem Plasma sowie der Pharmakokinetik.

7. Statistische Auswertung

Es wurden die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die auf der Student Verteilung beruhenden T - Werte mit einem Computer nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Mittelwert} \quad : \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung:} \quad s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$\text{Signifikanz} \quad : \quad T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Es wurde die Signifikanz berechnet, mit der sich die jeweiligen Mittelwerte einer Versuchsreihe von ihrem Ausgangswert unterscheiden. Als Signifikanzgrenze wurde ein p von 0,05 angenommen.

C) Ergebnisse

I. 0,3 mg/kg KG Etomidate, injiziert in 10 und 60 sec.

1. Hämatokrit (Abb. 2,3)

Vom Ausgangswert 0 unmittelbar vor der Injektion des Hypnotikums erfolgt ein signifikanter Abfall der Mittelwerte von 49,67 Vol.% bei der kurzen Injektion auf 45,50 Vol.% bis zum Ende der 2. Minute. Der tiefste Wert mit 45,0 Vol.% wird in der 8. Minute erreicht und ändert sich bis zum letzten Meßwert in der 16. Minute nicht mehr.

Nach der 60 sec. Injektion verzeichnet man ebenfalls ein signifikantes Absinken der Hämatokritmittelwerte und zwar von 48,83 Vol.% vor Injektionsbeginn auf 44,33 Vol.%, dem tiefsten Meßwert nach 16 Minuten.

Bei Betrachtung der Einzelwerte zeigt sich, daß der Hämatokrit in der ersten Minute bei beiden Injektionsarten in jeweils 5 Fällen um 3 bis 5 Vol.% abnimmt. 2 Vol.% Abnahme verzeichnet lediglich jeweils 1 Fall. Alle Hämatokritwerte liegen im Normbereich.

2. Hämoglobin (Abb. 2,3)

Auch hier fallen die Mittelwerte bei der Schuß- und langsamen Injektion bis zur 2. Minute vom Ausgangswert 17,95 bzw. 17,71 auf 16,45 sowie 16,61 g/100ml ab, doch ergeben sich nach dem Student - T - Test keine signifikanten Veränderungen.

Danach ein geringfügiges Ansteigen bis zur 8. Minute, wobei die Ausgangswerte bis zum Ende der Meßreihe unterschritten bleiben.

Bei den Einzelwerten sind nach der kurzen Injektion nur bei zwei Probanden Hämoglobinabfälle von weniger als 0,5 g/100 ml bis zum Ende der 2. Minute nachweisbar. In allen anderen Fällen sinken die Werte um 1,8 - 2,5 g/100 ml ab. Nach der 60 sec. Injektion betragen die stärksten Abfälle 1,50 bzw. 1,47 g/100 ml, die Veränderungen der anderen Probanden sind mit weniger als 1g/100 ml Abnahme geringfügiger ausgeprägt. Auch hier verzeichnet man kein Abweichen vom Normbereich.

3. Erythrozyten (Abb. 2, 3)

Die Gegenüberstellung der Erythrozytenmittelwerte zeigt nach schneller Injektion eine nicht signifikante Zunahme der Zellen vom Ausgangswert 0. Minute von 4,92 Mill./mm³ auf 5,30 Mill./mm³ nach 2 Minuten, während nach langsamer Injektion ein signifikanter Abfall von 5,62 Mill./mm³ auf 5,17 Mill./mm³ eintritt. Die auftretende Signifikanz kann durch die äußerst geringe Standardabweichung ($\pm 0,21$) erklärt werden. Bis zum letzten Meßwert in der 16. Minute verzeichnet man in beiden Versuchsreihen ein Absinken der Werte unter das Ausgangsniveau, stärker ausgeprägt bei der kurzen Injektion.

Bei Betrachtung der Einzelergebnisse zeigt sich nach der 10 sec. Injektion nur bei einem Probanden eine geringfügige Abnahme, alle anderen Fälle weisen bis zur 2. Minute einen Anstieg zwischen 0,27 und 1,05 auf.

Bis zur 16. Minute folgt dann ein einheitliches Absinken um 0,13 bis 0,66 Mill./mm³. Nach der 60 sec. dauernden Injektion fallen alle Werte nach 2 Minuten um höchstens 0,74 ab. Bei 2 Probanden liegen die letzten Meßwerte in der 16. Minute mit 3,42 bzw. 4,01 Mill./mm³ unter dem Normbereich von 4.5 Mill./mm³ jedoch weisen bereits die Ausgangswerte vor Injektionsbeginn mit 3,88 sowie 4,22 Mill./mm³ Werte unter der Norm auf.

4. Eiweißfraktionen und Gesamteiweiß (Abb. 2,3)

a) α_1 -Globuline

Die Mittelwerte der α_1 Fraktion zeigen nach der 10 sec. dauernden Injektion ^{nahezu} unverändertes Verhalten, bei der 60 sec. Injektion folgt einem geringfügigen Anstieg direkt nach der Injektion, ein ebenso leichter Abfall mit Erreichen des Ausgangswertes in der 2. Minute. Bis zum letzten Meßwert in der 16. Minute sieht man annähernd gleichbleibende Ergebnisse.

b) α_2 -Globuline

Vom Ausgangswert 7,58 rel.% fällt bei der kurzen Injektion der Mittelwert auf 7,48 in der ersten Minute ab, steigt in der 2. Minute auf 7,75 an und erreicht in der 16. Minute - nach einem neuerlichem Absinken in der 8. Minute - den Endwert von 7,78 rel.%

Ebenfalls geringfügige, nicht signifikante Veränderungen zeigt die langsame Injektion. Hier ist ein Absinken von 0,25 rel.% erst in der 2. Minute zu verzeichnen. Der Ausgangswert wird in der 16. Minute wieder erreicht. Die Standardabweichungen bewegen sich zwischen $\pm 1,46$ und $\pm 1,98$, bei der kurzen Injektion schwanken sie zwischen $\pm 0,24$ und $\pm 1,05$.

c) β -Globuline

Auch hier sinken nach der 10 sec. dauernden Injektion - wie schon bei den α_1 - und α_2 Globulinen - die Werte bis zur 1. Minute geringfügig ab und zwar von 9,47 rel.% unmittelbar vor dem Injektionsbeginn auf 9,22 rel.%, um dann nach einem Ansteigen auf 9,65 rel.% in der 8. Minute den Ausgangswert am Ende der Meßreihe in der 16. Minute wieder zu erreichen.

Bei der langsamen Injektion beträgt der Abfall bis zur 2. Minute 0,20 rel.%. Der Ausgangswert wird in der 8. Minute unwesentlich überschritten, und das Ende der Meßreihe zeigt einen Mittelwert, der mit 0,30 rel.% unter dem der Minute 0 liegt.

d) γ -Globuline

Bei der kurzen Injektion folgt einem geringfügigen Anstieg in der 2. Minute von 13,67 auf 13,90 rel.% ein ebenso geringes Absinken auf den Endwert von 13,32 rel.% in der 16. Minute. Analoges Verhalten zeigen die Mittelwerte bei der Applikationsform in 60 sec..

Wegen der relativ großen Standardabweichungen zwischen $\pm 2,53$ und $\pm 3,18$ ist aber die Allgemeingültigkeit der Aussagen etwas eingeschränkt.

e) Albumin

Die 2. Minute zeigt bei der 10 sec. dauernden Injektion ein Absinken des Mittelwertes vom Ausgangswert um 0,62 rel.% auf 65,55 rel.%. In der 8. Minute ist der Ausgangswert dann wieder erreicht, um bis zum Ende der Meßreihe in der 16. Minute wieder geringfügig abzusinken.

Die Standardabweichungen vergrößern ihre Amplituden von $\pm 1,49$ zu Beginn der Messungen auf $\pm 3,09$ in der 16. Minute. Nahezu unverändertes Verhalten der Albuminmittelwerte beobachtet man bei der langsamen Injektion.

Signifikante Unterschiede treten weder bei den Globulinen noch bei den Albuminen auf.

f) Gesamteiweiß

Kurze Injektion:

Nach einem nicht signifikanten Absinken von 6,96 rel.% unmittelbar vor Beginn der Injektion auf 6,35 rel.% in der 2. Minute treten keine wesentlichen Änderungen bis zum Ende der Messungen mehr auf.

60 sec. Injektion:

Vom Ausgangswert 7,18 rel.% fällt der Mittelwert signifikant bis zum Ende der Injektion auf 6,49 rel.% ab und hält nahezu unverändert sein Niveau bis zum letzten Meßwert in der 16. Minute.

Die geringen Standardabweichungen schwanken zwischen $\pm 0,33$ und $\pm 0,75$. Sowohl die Werte der einzelnen Eiweißfraktionen als auch die Ergebnisse der Gesamteiweiße liegen alle im Normbereich.

5. Herzfrequenz (Abb. 2,3)

Bei der Applikation von Etomidate in 10 sec. erhöht sich die Frequenz in der 1. Minute um 12 % des Ausgangswertes der Minute 0, sie fällt jedoch schon bis zur 4. Minute auf den Ausgangswert, nämlich auf 77/min, wieder ab.

In der 6. Minute wird mit 73 Schlägen der tiefste Mittelwert erreicht. Danach beobachtet man eine erneute nicht signifikante Steigerung, und der letzte Meßwert in der 20. Minute zeigt 81 Schläge/min.

Die Standardabweichung schwankt zwischen 4 und 25 Schlägen.

Am Ende der 60 sec. Injektion erreicht die Steigerung der Frequenz 10 % und bis zur 2. Minute 16 % des Ausgangswertes von 78/min, der in der 6. Minute wieder erreicht wird.

Die Standardabweichung bewegt sich zwischen 4 und 16 Schlägen.

6. Blutdruck (Abb. 2,3)

10 sec. Injektion:

Ausgangswert 126/83. Der systolische Druck fällt in der 1. Minute um 6 % ab, erreicht bereits in der 2. Minute annähernd den Ausgangswert, um dann wieder bis zur 4. Minute etwas abzufallen. Danach bewegen sich die systolischen Mittelwerte durchwegs über 120 mmHg. Als letzten Meßwert in der 20. Minute registriert man 129 mmHg.

Auch der diastolische Druck sinkt zunächst etwas ab, und zwar um 10 % in der 1. Minute, steigt dann in der 2. Minute um 5 % und erreicht den Ausgangswert in der 10. Minute, der bis zum Ende der Messung weitgehend konstant bleibt.

60 sec. Injektion:

Ausgangswert 125/76. Am Ende der Injektion fällt der systolische Druck um 6 mmHg und nach 3 Minuten nicht signifikant um 9 mmHg ab, steigt dann wieder an und überschreitet den Ausgangswert in der 9. Minute um 3 mmHg. Bis zur 20. Minute tritt keine wesentliche Änderung mehr ein.

Die Mittelwertskurve des diastolischen Druckes zeigt am Ende der Injektion keine Veränderung, steigt in der 2. Minute geringfügig an und fällt dann nach 3 Minuten auf 73 ab. Nach 5 Minuten wird der Ausgangswert wieder erreicht und bleibt bis zum Ende der Messungen etwas überschritten.

Bei den Einzelwerten überwiegen innerhalb der ersten 10 Minuten nach Injektionsbeginn systolisch Druckabfälle um 5 - 16 mmHg. Der stärkste Abfall beträgt bei einem Probanden 20 mmHg, (140/80 $\rightarrow$ 120/70) am Ende der 60 sec. Injektion. In 4 Fällen beobachtet man eine Steigerung des systolischen Blutdruckes um 5 - 15 mmHg. Etwa ab der 10. Minute überwiegt leichter systolischer Druckanstieg.

Diastolisch verändert sich der Blutdruck nur um ca. 10 mmHg.

Signifikanzen sind bei Herzfrequenz und Blutdruck nicht nachweisbar.

II. Zweimalige Nachinjektion von je 0,15 mg/kg KG sowie 0,3 mg/kg KG Etomidate als Tropfinfusion zum Zwecke einer Narkoseverlängerung (Abb. 4,5)

1. Hämatokrit

Bei beiden Versuchsreihen zeigen sich die gleichen ^{starken} initial signifikanten Abfälle der Hämatokritmittelwerte wie bei den oben beschriebenen Versuchen (I1)

Nach der ersten Nachinjektion von der 5. bis zur 6. Minute erfolgt keine Änderung, die 2. Nachinjektion von der 12. bis 13. Minute bewirkt leicht fallende Mittelwerte in der 14. sowie 16. Minute.

Bei der Tropfinfusion von der 5. bis zur 14. Minute beobachtet man ein geringes Absinken der Hämatokritmittelwerte um 0,33 Vol.-% von der 9. bis zur 14. Minute, dem Infusionsende.

Im Gegensatz zur Nachinjektionsreihe, bei der leicht fallende Werte nur bis zur 16. Minute (= 3 Minuten nach der letzten Nachinjektion) auftreten, hält bei der Tropfinfusionsreihe der ebenfalls geringe Hämatokritabfall bis zur 20. Minute (= 6 Minuten nach Infusionsende) an.

Wechselnd große Standardabweichungen lassen bei der Tropfinfusion auf eine individuell unterschiedliche Reaktionsweise schließen.

Bei den Einzelwerten ist nach der 1. Nachinjektion keine Änderung zu sehen, nach der 2. Nachinjektion zeigt sich in der 14. Minute lediglich in einem Fall ein Absinken um 1 Vol.-%, in der 16. Minute bei weiteren 2 Probanden um ebenfalls 1 Vol.-%.

Während der Tropfinfusion sinken nur in 2 Fällen die Einzelwerte um jeweils 1 Vol.-% ab.

2. Hämoglobin

Bei der Tropfinfusions- wie auch bei der Nachinjektionsreihe treten bis zur 1. bzw. 2. Minute nach der Applikation des Hypnotikums signifikante Abfälle auf.

Während die erste Nachinjektion keinerlei Veränderungen bewirkt, läßt die zweite Nachinjektion in der 12. Minute den Hämoglobinmittelwert minimal ansteigen.

Die Tropfinfusion dagegen bewirkt sehr geringes Absinken der Werte.

Bis zum letzten Meßwert in der 32. Minute steigen zwar die Mittelwerte in beiden Reihen wieder etwas an, jedoch bleiben die Ausgangswerte der Minute 0 um 1,7 g/100 ml bei der Nachinjektionsreihe, sowie um 1,0 g/100 ml bei der Tropfinfusionsreihe unterschritten.

Bei den Einzelwerten bewirkt die Tropfinfusion in 2 Fällen einen Hämoglobinanstieg von 0,19 bzw. 1,10 g/100 ml. Alle anderen Probanden weisen Abfälle zwischen 0,22 und 1,09 g/100 ml auf.

Nach der 1. Nachinjektion von der 5. bis zur 6. Minute zeigt der Meßwert in der 8. Minute bei 2 Probanden ein Absinken um 0,81 - 1,14 g/100 ml, bei den übrigen Fällen einen Anstieg um 0,07 - 0,84 g/100 ml.

Der 16 Minuten Wert nach der 2. Injektion von der 12. bis zur 13. Minute läßt bei der Hälfte der Probanden die Werte um 0,07 bis 1,15 g/100 ml fallen, die andere Hälfte zeigt eine Steigerung um 0,55 bis 1,10 g/100 ml.

Die Nachinjektionsreihe zeigt bei 3 Probanden Abweichungen um 1,6 - 0,28 unter den Normbereich von 14 g Hb/100 ml, ebenso wie die Tropfinfusionsreihe um 1,34 - 1,71 g Hb/100 ml. Bis zum letzten Meßwert in der 32. Minute sind jedoch nur noch 2 Fälle leicht unter der Normgrenze.

3. Erythrozyten

Bis zur 2. Minute finden sich bei beiden Versuchsreihen Abfälle der Erythrozytenmittelwerte, signifikant von 5,24 auf 4,61 Mill./mm³ bei der Tropfinfusionsreihe. Während der Infusion erfolgt dann ein leichter Anstieg auf 4,75 Mill./mm³. Die Standardabweichung schwankt zwischen $\pm 0,19$ und $\pm 0,71$.

Die beiden Nachinjektionen bewirken ebenfalls ein geringes Ansteigen um $0,33 \text{ Mill./mm}^3$. Die gleichmäßigen Standardabweichungen bewegen sich im Durchschnitt um $\pm 0,62$.

4. Eiweißfraktionen und Gesamteiweiß

a) α_1 - Globuline

Beide Versuchsreihen weisen annähernd unveränderte, weder durch Nachinjektionen noch Tropfinfusionen beeinflusste Werte im Normbereich auf. Die geringfügigen Standardabweichungen schwanken zwischen $\pm 0,16$ und $\pm 0,50$.

b) α_2 - Globuline

Die Mittelwerte sinken geringfügig während der Tropfinfusion und nach den Nachinjektionen nicht signifikant ab und bewegen sich alle im Normbereich.

c) β - Globuline

Einem geringfügigen Absinken in der 2. Minute von $9,42$ auf $9,05 \text{ rel.}\%$ folgt während der Tropfinfusion ein leichter Anstieg auf $9,27 \text{ rel.}\%$ in der 9. Minute. Die 2. Hälfte der Infusion zeigt ein neuerliches Absinken auf $9,08 \text{ rel.}\%$. In der 32. Minute wird der Ausgangswert wieder annähernd erreicht.

Die beiden Nachinjektionen lassen keine nennenswerten Veränderungen erkennen.

d) γ - Globuline

Am Ende der Tropfinfusion ist der Mittelwert der 14. Minute um fast $1 \text{ rel.}\%$ gegenüber dem Ausgangswert unmittelbar vor der Applikation von Etomidate gefallen.

Die Nachinjektionen verändern die Mittelwertskurve unwesentlich. Der höchste Wert wird nach der 2. Nachinjektion in der 14. Minute mit 15,52 rel.% gemessen, gegenüber einem Ausgangswert von 15,15 in der Minute 0.

Bei den Einzelwerten weist 1 Proband in der Nachinjektionsserie Ergebnisse auf, die etwas über der Norm von 18,5 rel.% liegen.

e) Albumin

Im Gegensatz zur Nachinjektionsreihe, die keine nennenswerten Veränderungen zeigt, steigen die Albuminmittelwerte bis zum Ende der Tropfinfusion in der 14. Minute auf 66,30 rel.% an, was eine Steigerung um 1,90 rel.% gegenüber dem Ausgangswert der Minute 0 bedeutet.

Bis zum Ende der Messungen in der 32. Minute sinkt die Mittelwertskurve geringfügig auf 65,47 rel.% ab.

Den Standardabweichungen, hier von durchschnittlich $\pm 2,4$ stehen bei den Nachinjektionen etwas größere von $\pm 3,4$ im Durchschnitt gegenüber.

Signifikanzen sind weder bei den Albuminen noch bei den Globulinen in beiden Versuchsreihen nachweisbar.

Alle Einzelwerte liegen - bis eben auf obigen Fall bei den γ -Globulinen - im Normbereich.

f) Gesamteiweiß

Ähnlich den beschriebenen Versuchen (C, I f) finden sich bei beiden Versuchsreihen initial starke Abfälle der Gesamteiweiße, signifikant nur bei der Tropfinfusionsserie. Der tiefste Mittelwert in der 14. Minute, dem Infusionsende, zeigt 6,24 rel.%.

Danach steigt die Kurve auf 6,38.% geringfügig bis zur 32. Minute an. Der Ausgangswert, hier von 6,93 rel.%, wird wiederum nicht erreicht.

Dem nicht signifikanten Absinken bis zur 2. Minute folgen nach beiden Nachinjektionen geringe weitere Abfälle, wobei mit 6,55 rel.% in der 14. Minute der tiefste Wert erreicht wird, der sich bis zum Ende der Meßreihe nicht mehr ändert.

Die gleichmäßigen Standardabweichungen, um $\pm 0,34$ bei der Tropfinfusionsserie, sowie um $\pm 4,0$ bei der Nachinjektionsreihe schwankend, lassen auf ähnliche Reaktionsweisen schließen.

Bei den Einzelwerten ist nur in einem Fall zu Beginn der Tropfinfusion eine Gesamteiweißzunahme nachweisbar. Alle anderen Probanden zeigen absinkende Werte.

Generell zeigt sich bei den Eiweißen die größere Tendenz zu Schwankungen unter der Einwirkung der Tropfinfusion - besonders in der 2. Hälfte der Infusion - verglichen mit den Nachinjektionen, die relativ geringe Veränderungen bewirken.

5) Herzfrequenz

Der Kurvenverlauf der Herzfrequenzmittelwerte zeigt bei beiden Versuchsreihen initial starkes Ansteigen nach der Applikation des Hypnotikums in der Minute 0.

Tropfinfusionsreihe:

Vom Ausgangswert der Minute 0 unmittelbar vor der Injektion von Etomidate 67/min, erhöht sich die Frequenz bis zum Ende der Injektion um ca. 6 Schläge (= 9 %) und bis zur 3. Minute signifikant um ca. 12 Schläge (= 18 %), um dann bis zum Beginn der Tropfinfusion in der 5. Minute auf 73 Schläge etwas abzufallen. Im ersten Drittel sinkt die Frequenz weiter auf Ausgangsniveau ab, erhöht sich erst nach der Hälfte der Infusion in der 10. Minute auf 71 Schläge/min, um dann kontinuierlich bis zum Ende der Meßreihe in der 40. Minute etwas unter den Ausgangswert, nämlich auf 65 Schläge/min zu sinken.

Die Standardabweichung schwankt zwischen 4 und 10 Schlägen/min.

Nachinjektionsserie:

Die Frequenzsteigerung zu Beginn war hier stärker ausgeprägt: Vom Ausgangswert 65/min signifikant auf 75/min (= 15 %) in der 1. Minute, und auf 81/min nach 2 Minuten. Dann erfolgt auch hier ein Absinken bis zur ersten Nachinjektion in der 5. Minute auf 73 Schläge/min, und bis zum Ende der Nachinjektion auf 68 Schläge/min. Erneute, nicht signifikante Steigerung auf 71 Schläge bringt die 9. Minute und in der 12. Minute, dem Beginn der 2. Nachinjektion, wird mit 64 Schlägen Ausgangsniveau erreicht. Diese Injektion läßt die Herzfrequenzkurve noch einmal geringfügig auf 68 Schläge bis zur 16. Minute ansteigen, um dann bis zum letzten Meßwert in der 40. Minute den Ausgangswert mit 4 Schlägen zu unterschreiten.

Die Standardabweichung bewegt sich hier zwischen 2 und 9 Schlägen/min.

6. Blutdruck

Tropfinfusionsreihe:

Ausgangswert 118/69. Nach der Injektion beobachtet man ein geringfügiges Absinken sowohl des systolischen als auch des diastolischen Druckes bis zur 3. Minute um ca. 6 bzw. 3 mmHg (= 5% bzw. 4%). Bis zum Infusionsbeginn in der 5. Minute tritt ein leichter Anstieg ein, der systolisch und diastolisch in der 6. Minute den Ausgangswert etwas überschreitet. Der weitere Verlauf der Tropfinfusion zeigt relativ konstantes Verhalten mit Werten ± 2 mmHg um das Ausgangsniveau.

Bei den Einzelwerten sind während der Dauer der Tropfinfusion neben systolischen Blutdruckssteigerungen um 5 - 10 mmHg, bei 2 Probanden systolische Druckabfälle um 2 bzw. 10 mmHg zu verzeichnen. Diastolisch verändert sich der Blutdruck nur um ca. 5 mmHg.

Standardabweichungen systolisch von durchschnittlich ± 14 , sowie diastolisch von ± 10 lassen keine Signifikanzen aufkommen.

Nachinjektionsreihe:

Auch hier folgt einem nichtsignifikanten Absinken vom Ausgangswert 125/82 auf 118/73 direkt nach der Injektion ein leichter Anstieg, der bei Beginn der 1. Nachinjektion in der 5. Minute den Ausgangswert systolisch und diastolisch nicht erreicht.

Die Nachinjektion bewirkt - im Gegensatz zur Tropfinfusion - einen einheitlichen Blutdruckabfall auf 114/74 bis zur 7. Minute.

Damit unterschreitet der systolische Mittelwert den Ausgangspunkt nicht signifikant um 7%, der diastolische um 10%. Nach einem geringfügigen diastolischen Ansteigen läßt die 2. Nachinjektion den Mittelwertsdruck auf den Tiefstwert von 110/69 mmHg nichtsignifikant sinken. Der Ausgangswert der Minute 0 wird hier um 12 % bzw. 16 % unterschritten. Im weiteren Verlauf bis zur 40. Minute wird der Ausgangswert systolisch erreicht, während er diastolisch sogar um 5 mmHg überschritten wird.

Bei den Einzelwerten ist nach beiden Nachinjektionen Blutdruckabfall zu verzeichnen, und zwar systolisch um 6 - 16 bzw. 10 - 22 mmHg, und diastolisch um 2 - 14 sowie 10 - 20 mmHg verglichen mit dem Ausgangswert der Minute 0.

Signifikanzen treten auch hier keine auf, mitbedingt durch die großen Standardabweichungen, besonders diastolisch von durchschnittlich ± 13 .

III Etomidate in steigender Dosierung

von 0,1 bis 0,4 mg/kg KG (Abb. 6,7,8,9)

1. Hämatokrit

Entsprechend der steigenden Dosierung fällt der Hämatokritmittelwert bis zur 2. Minute um 5,1 % nach der Applikation von 0,1 mg/kg KG Etomidate, um 7,4 % nach 0,2 mg/kg KG, und um 8 % nach der Injektion von 0,3 mg/kg KG. Nach der Hypnotikumbgabe von 0,4 mg/kg KG ist der Hk - Abfall - trotz höchster Dosierung - mit 6,3 % etwas rückläufig.

Im weiteren Verlauf zeigt sich, daß sich die Werte bei geringer Dosierung des Hypnotikums (bis 0,2 mg/kg KG) auf den 2 Minutenwert einpendeln oder sogar leicht ansteigen. Bei höherer Etomidate Applikation (0,3 bis 0,4 mg/kg KG) dagegen beobachtet man ein weiteres Absinken bis zum Ende der Meßreihe in der 16. Minute um 12 % bzw. 7,8 % unter den Ausgangswert der Minute 0.

Bei den Einzelwerten sind nur bei einem Probanden nach der Injektion von 0,1 mg/kg KG Etomidate gleichbleibende Werte bis zur 4. Minute vorhanden, die von der 8. bis zur 16. Minute nach Injektionsende sogar um 1 Vol.% erhöht sind. In allen anderen Fällen bewirkt die Applikation des Hypnotikums initiale Hamatokritabfälle.

Die Standardabweichungen bewegen sich nach 0,1 mg/kg KG Etomidate zwischen $\pm 1,0$ und $\pm 2,0$, nach 0,2 mg/kg KG zwischen $\pm 3,79$ und $\pm 4,62$ und nach 0,4 mg/kg KG liegen sie durchschnittlich um $\pm 3,0$. Lediglich nach der Gabe von 0,3 mg/kg KG lassen die wechselnd großen Standardabweichungen zwischen $\pm 1,73$ und $\pm 4,58$ auf eine individuell unterschiedliche Reaktionsweise schließen. Signifikante Unterschiede sind in keinem Falle nachweisbar.

2. Hämoglobin

In allen 4 Versuchsreihen fallen die Hämoglobinmittelwerte bis zur 2. Minute nicht signifikant ab:

Nach 0,1 mg/kg KG Etomidate um 5,6 %, und nach 0,2 mg/kg KG um 6,4 %.

Bei weiter steigender Dosierung verringert sich jedoch die Abfallsquote bis zur 2. Minute nach der Injektion des Hypnotikums:

um 6 % nach 0,3 mg/kg KG Etomidate, und um 2,4 % nach der Applikation von 0,4 mg/kg KG Etomidate.

Mit der Ausnahme eines Austieges in der 8. Minute in der Reihe mit 0,2 mg/kg KG, der allerdings das Ausgangsniveau nicht erreicht, fallen die Mittelwerte bis zur 8. Minute in allen Serien weiter nicht signifikant ab, am stärksten nach der Applikation von 0,4 mg/kg KG Etomidate auf 12 % des Ausgangswertes.

Die größten Standardabweichungen im Durchschnitt mit $\pm 1,48$ bzw. $\pm 2,59$ weisen die beiden Versuchsreihen mit geringer Etomidate Dosierung (0,1 bzw. 0,2 mg/kg KG) auf, während sie bei den Serien mit 0,3 bzw. 0,4 mg/kg KG Etomidate geringer ausfallen, nämlich durchschnittlich $\pm 0,91$ sowie $\pm 1,02$.

Bei den Einzelwerten zeigt sich, daß bei allen Versuchsreihen - mit Ausnahme der 0,3 mg/kg KG Dosierung - wenigstens ein Proband - bei Etomidate 0,4 mg/kg KG sind es zwei Fälle - etwas unter die Hämoglobin Normgrenze von 14 g/100 ml zwischen der 2. und 8. Minute nach Injektionsende fällt.

3. Erythrozyten

Die Mittelwerte der Erythrozyten zeigen einheitliches Verhalten, das von den steigenden Etomidate Konzentrationen nicht beeinflusst wird.

Einem Absinken bis zur 2. Minute um durchschnittlich 10,2 % des Ausgangswertes der Minute 0 unmittelbar vor der Injektion, folgt ein Anstieg bis zur 16. Minute, der den Ruhewert in keinem Fall erreicht. Dieser bleibt am geringsten nach der 0,1 mg/kg KG Injektion mit 2,3 %, am meisten, nämlich mit 7,8 % nach der Applikation von 0,2 mg/kg KG Etomidate unterschritten.

Bei den Einzelwerten weisen insgesamt 2 Fälle in der 16. Minute Abweichungen unter die Norm von 4,5 Mill./mm³ auf: 1 Proband in der Serie 0,2 mg/kg KG Etomidate mit 3,94, bei dem bereits der Ausgangswert mit 4,6 Mill./mm³ an der unteren Erythrozyten Normgrenze liegt, sowie 1 Fall nach 0,1 mg/kg KG Etomidate mit 4,24 Mill./mm³.

Die Standardabweichungen schwanken zwischen $\pm 0,11$ sowie $\pm 0,61$ und bedingen keine Signifikanzen.

4. Eiweißfraktionen und Gesamteiweiß

a) α_1 - Globuline

Die Mittelwerte der α_1 Globuline zeigen - wie auch schon bei den beschriebenen Versuchen (I 4a, II 4a) -, relativ konstantes Verhalten mit sehr geringen, nicht signifikanten Schwankungen, die keine Gesetzmäßigkeit mit den steigenden Etomidate Konzentrationen erkennen lassen.

b) α_2 - Globuline

Nach der Applikation von 0,1 mg/kg KG des Hypnotikums beobachtet man bis zur 2. Minute einen Anstieg vom Ausgangswert

9,50 auf 10,0 rel. Vol. %, und nach Erhöhung der Dosis auf 0,2 mg/kg KG eine Steigerung von 8,47 auf 9,87 rel. Vol. %. Bei weiter steigender Etomidate Dosierung fallen dagegen die 2 Minutenwerte unter das Ausgangsniveau ab. Nach schwankendem Verlauf pendeln sich die Mittelwerte bis zur 16. Minute auf einem gegenüber dem Ruhewert unwesentlich erhöhten Niveau ein, ausgenommen das etwas stärkere Ansteigen nach Etomidate 0,1 mg/kg KG auf 10,13 rel. Vol. % verglichen mit 9,50 rel. Vol. % in der Minute 0.

Ansonsten sei die relativ große Streuung bei der Verabreichung von 0,1 sowie 0,2 mg/kg KG Etomidate gegenüber der sehr geringen Standardabweichung bei höherer Dosierung hervorgerufen, ohne daß es zu signifikanten Schwankungen kommt.

Bei den Einzelwerten weist jeweils 1 Proband sowohl in der 0,1 als auch in der 0,2 mg/kg KG Applikationsreihe bei allen Meßwerten etwas über der Normgrenze von 11,0 rel. Vol. % liegende Resultate auf.

c) β - Globuline

Einem einheitlichen nicht signifikanten Absinken bis zur 1. Minute - stärker ausgeprägt nach der Applikation von geringen Etomidatekonzentrationen bis 0,2 mg/kg KG -, folgen im weiteren Verlauf unterschiedliche Reaktionen:

Während nach Etomidate 0,1 mg/kg KG die Werte kontinuierlich bis zur 16. Minute wieder ansteigen - ohne allerdings den Ausgangswert ganz zu erreichen -, folgt der 0,2 mg/kg KG Applikation schwankender Verlauf, ebenfalls unter dem Ausgangsniveau liegend.

Der Kurvenverlauf bei der 0,3 mg/kg KG Dosierung zeigt nach einem Abfall bis zur 2. Minute ,seinen Gipfel in der 8. Minute, wobei der Ruhewert 9,13 mit 9,33 rel.Vol. % geringfügig überschritten wird.Die 16. Minute bringt 9,0 rel.Vol. %.

Die Verabreichung der höchsten Dosis,nämlich 0,4 mg/kg KG Etomidate läßt den Ausgangswert der Minute 0 von 9,63 bereits in der 2. Minute mit 10,0 rel.Vol. % überschreiten,um dann bis zur 16. Minute kontinuierlich auf 9,37 rel.Vol. % abzufallen.

Die durchschnittlich geringen Standardabweichungen bedingen jedoch keine Signifikanzen.

d) f - Globuline

Bis zur ersten Minute ergibt sich auch hier ein - wenn auch sehr geringes - Absinken der Mittelwerte in allen Versuchsreihen,lediglich nach der 0,2 mg/kg KG Dosierung ist der Abfall mit 0,5 rel.Vol. % etwas stärker ausgeprägt. Danach werden die Ausgangswerte in der 2. Minute bei der 0,1 und 0,4 mg/kg KG Injektionsreihe,in der 8. Minute bei der 0,3 mg/kg KG Serie leicht überschritten,während nach der Applikation von 0,2 mg/kg KG Etomidate der Ausgangswert nach schwankendem Verlauf bis zum letzten Meßwert nicht erreicht wird.

Der 16 Minutenwert zeigt-verglichen mit dem jeweiligen Ausgangsniveau -,um 0,7 rel.Vol. % erhöhte Werte bei der 0,1 und 0,3 mg/kg KG Injektionsreihe,dagegen bei den Versuchen mit 0,2 und 0,4 mg/kg KG um 0,7 bzw. 0,4 rel.Vol. % erniedrigte Resultate.

Signifikanzen treten auch hier keine auf,mitbedingt durch die großen Standardabweichungen - bei der 0,1 mg/kg KG Injektionsreihe bewegen sie sich zwischen $\pm 2,91$ und $\pm 4,54$ -,

weswegen die Allgemeingültigkeit dieser Aussage auch etwas eingeschränkt wird.

e) Albumin

Alle Albuminmittelwerte lassen ein Ansteigen in der 1. Minute erkennen, am deutlichsten bei der 0,2 mg/kg KG Etomidate Injektion von 63,57 auf 64,80 ,am wenigsten ausgeprägt bei der Applikation von 0,3 mg/kg KG von 66,40 auf 66,63 rel.Vol. %.

Danach beobachtet man ein Absinken bis zum letzten Meßwert in der 16. Minute unter den Ausgangswert mit 0,96 rel.Vol. % bei der 0,1 -und deutlicher mit 3,37 rel.Vol. % bei der 0,3 mg/kg KG Serie. Dagegen bewirkt die Applikation von 0,2 sowie 0,4 mg/kg KG Etomidate nach unruhigem Kurvenverlauf - der Höchstwert in der 8. Minute überschreitet jeweils mit 2,1 rel.Vol. % den Ausgangswert - einen 16 Minutenwert,der mit 1,3 rel.Vol. % über dem Ausgangsniveau liegt.Bei Betrachtung der Einzelwerte zeigt sich, daß bei einem Probanden nach der 0,3 mg/kg KG Injektion in der 8. und 16. Minute der untere Normwert von 59 % um etwa 2 % unterschritten wird.Alle übrigen Ergebnisse liegen im Normbereich. Signifikante Unterschiede treten - wie schon bei den Globulinen -, so auch bei den Albuminen keine auf.

f) Gesamteiweiß

Die Mittelwertskurven der Gesamteiweiße zeigen alle ähnliches Verhalten,das durch die steigenden Etomidatekonzentrationen kaum beeinflußt wird:

Einem Absinken direkt nach der Injektion bis zur 1. Minute um durchschnittlich 0,66 g/100 ml - nur nach 0,1 mg/kg KG Etomidate beträgt der Abfall 1,26 g -,folgt ein geringfügiger Wiederanstieg bis zur 2. Minute.

Der einzig signifikante Abfall in der 1. Minute, nämlich bei der Applikation von 0,2 mg/kg KG Etomidate von 7,25 auf 6,50 g/100 ml läßt sich durch die geringe Standardabweichung von $\pm 0,19$ erklären. Nach geringfügig schwankendem Kurvenverlauf bleibt in der 16. Minute der Ausgangswert im Durchschnitt um 0,78 g unterschritten, ausgenommen die Versuchsreihe mit Etomidate 0,2 mg/kg KG, bei der bis zum Ende der Meßreihe in der 16. Minute der Ausgangswert annähernd erreicht wird. Die in allen Versuchen geringen Standardabweichungen schwanken zwischen $\pm 0,09$ und $\pm 0,83$.

5. Herzfrequenz

Etomidate 0,1 mg/kg KG

Vom Ausgangswert 77/min. steigt die Herzfrequenz wellenförmig bis zur 4. Minute auf 84 Schläge an, um dann bis zur 12. Minute auf 72 Schläge abzusinken. Danach ein langsamer Wiederanstieg bis zum Ausgangswert, der in der 16. Minute erreicht wird.

Etomidate 0,2 mg/kg KG

Auch hier sieht man eine Erhöhung der Herzfrequenz von 91 Schlägen unmittelbar vor der Injektion des Hypnotikums auf 97/min. in der 4. Minute. Danach ein langsames Abfallen, jedoch - im Gegensatz zum oben beschriebenen Kurvenverlauf nach Etomidate 0,1 mg/kg KG, der weit unter Ausgangsniveau abfiel -, nur auf den Ruhewert, der in der 12. Minute erreicht wird.

Bis zur 20. Minute wird ein Wiederanstieg auf 95 Schläge beobachtet. Die Standardabweichung bewegt sich hier in größeren Schwankungen als im vorher beschriebenen Versuch, nämlich zwischen 6 und 26 Schlägen/min.

Etomidate 0,3 mg/kg KG

Nach Injektionsende hier nur ein sehr geringer Anstieg um 2 Schläge/min bis zur 2. Minute. Dann fallen die Mittelwerte wellenförmig bis zur 10. Minute um 9 Schläge unter den Ruhewert ab, der aber bereits in der 12. Minute wieder erreicht wird.

Etomidate 0,4 mg/kg KG

Nach leichten Schwankungen bis zu 2 Schlägen über den Ruhewert von 94/min, erreicht der Mittelwertskurvenverlauf nach der höchsten Etomidate Konzentration seinen ersten mäßige Gipfel in der 8. Minute mit 99 Schlägen und sein 2. Maximum in der 16. Minute mit 104 Schlägen/min, woran sich bis zum Ende der Meßreihe nichts verändert.

Sehr große Standardabweichungen von durchschnittlich $\pm 26,0$ lassen keine Signifikanzen eintreten - wie auch bei den anderen 3 Versuchsreihen keinerlei signifikante Unterschiede zu beobachten sind -, und schränken die Allgemeingültigkeit dieser Aussage etwas ein.

6. Blutdruck

Etomidate 0,1 mg/kg KG

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck zeigen nur Schwankungen um den Wert 128 bzw. 82 mmHg $\pm$ 5. In der ersten Minute fallen beide synchron um 5 mmHg ab, um bis zur 3. Minute ihren Ausgangswert wieder zu erreichen, der mit geringen Schwankungen von $\pm$ 2 mmHg bis zur 12. Minute gehalten wird. Wiederum folgt einem gleich starken Absinken um 5 mmHg in der 14. Minute, ein Anstieg etwa auf den Ruhewert bis zur 20. Minute.

Hervorzuheben sind die von allen Versuchen geringsten Standardabweichungen von systolisch durchschnittlich $\pm$ 4,5 , und diastolisch $\pm$ 2,8 , die allerdings keine Signifikanzen bedingen.

Bei den Einzelwerten veränderte sich der Blutdruck in allen Fällen nur um ca. 5 mmHg.

Etomidate 0,2 mg/kg KG

Diese Konzentration des Hypnotikums bewirkt im Gegensatz zur vorher beschriebenen, bis zum Ende der 1. Minute eine systolische und diastolische Steigerung um jeweils 8 mmHg auf 125/80 gegenüber dem Ausgangswert von 117/72. Bereits in der 2. Minute nach der Injektion tritt dann wieder ein Abfall ein, der den diastolischen Wert bis zur 4. Minute auf 120 mmHg sinken läßt, während der diastolische Druckverlust 75 mmHg gleichbleibend bis zur 12. Minute bedingt. In wellenförmigem Verlauf werden in der 20. Minute die Endwerte von 123/78 erreicht.

Bei den Einzelwerten war nur bei einem Probanden eine Steigerung des Blutdruckes um 20 mmHg (130/70 → 150/90) vorhanden. In allen anderen Fällen betrugen die Änderungen maximal 10 mmHg.

Etomidate 0,3 mg/kg KG

Ausgangswert 129/86. Nach der Injektion beobachtet man ein nicht signifikantes Absinken, systolisch auf 121 mmHg bis zur 3. Minute, diastolisch auf 81 mmHg in der 5. Minute. Danach erfolgt ein langsamer systolischer Anstieg mit einem Maximum von 140 mmHg in der 20. Minute. Daß dieser Wert signifikant vergrößert ist, liegt an der Streuung, die hier gleich Null ist. Die diastolische Steigerung ab der 5. Minute verläuft wellenförmig und erreicht nicht signifikant ihren höchsten Wert ebenfalls in der 20. Minute mit 91 mmHg.

Etomidate 0,4 mg/kg KG

Vom Ausgangswert 129/78 erfolgt bereits in der 1. Minute ein Druckabfall auf 123/69. In der 4. Minute werden die Ruhewerte systolisch und annähernd auch diastolisch erreicht, und - abgesehen von geringfügigen Schwankungen um ± 2 mmHg -, bis zum Ende der Meßreihe beibehalten.

Einer relativ großen Streubreite von durchschnittlich ± 19 bei den systolischen Werten, steht die geringe diastolische Standardabweichung von $\pm 3,7$ gegenüber.

Signifikanzen treten - bis eben auf den erwähnten Wert nach Etomidate 0,3 mg/kg KG - in keiner der 4 Versuchsreihen mit steigender Dosierung auf.

D) Diskussion

Nachdem bereits wiederholt Publikationen über den großen Komplex der Hämobeeinflußung von Etomidate - wie auf die Blutgase und Hämodynamik (13,14,16), Kreislaufverhalten (15,11,12) und Blutzucker (17) - erschienen sind, standen Untersuchungen über das Verhalten charakteristischer Blutkonstanten wie Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten und Eiweiße nach Etomidate noch aus.

Mit dieser Studie sollten klinisch verwendbare Erkenntnisse aus unterschiedlichen Applikationsformen von Etomidate gewonnen werden.

Das einheitlichste Bild unserer Untersuchungen zeigen die Hämatokritwerte:

Bei allen durchgeführten Versuchen - mit Ausnahme eines Probanden, bei dem nach der sehr geringen Dosierung von 0,1 mg/kg KG der Ruhewert noch 4 Minuten nach der Injektion unverändert bleibt -, tritt während, oder kurz nach der Injektion des Hypnotikums ein Absinken gegenüber dem Ausgangswert ein, das fast bei allen Versuchen bis zum letzten Meßwert anhält.

Auffallend ist, daß die Injektionszeit von 60 sec. in allen Versuchen ein signifikantes Absinken bewirkt, während Etomidate in 10 sec. gegeben - mit einer Ausnahme, nämlich bei der 0,3 mg/kg KG Dosierung - keine Signifikanzen auftreten läßt.

Der einheitliche Hk - Abfall ist durch die Tendenz zur Abnahme des peripheren Gefäßwiederstandes unter Etomidate (18,15,20,21) zu erklären, besonders in Kombination mit Fentanyl, das ja in unseren Versuchen prämediziert wurde, was sich sehr deutlich am Beispiel der Nachinjektionen - bzw. Tropfinfusionsreihe veranschaulichen läßt:

Während zu Beginn aller Versuchsreihen Fentanyl in Kombination mit Etomidate (das Hypnotikum wurde 5 Minuten nach Fentanyl injiziert) rasch die Hämatokritwerte stark absinken ließ, bewirkte hier die alleinige Nachdosierung von Etomidate zu einem späteren Zeitpunkt, äußerst geringen und verzögerten Abfall, was auf eine geringere Erweiterung der Endstrombahn nach Etomidate ohne Fentanyl schließen läßt.

Der einheitliche Hämoglobinabfall bis zur 1. Minute in allen Versuchsreihen läßt sich ebenfalls durch die beschriebene additive Wirkung von Fentanyl und Etomidate im Sinne einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes erklären.

Bei Betrachtung der für die Praxis aufschlußreichen Nachinjektion - damit läßt sich ja eine deutliche Verlängerung der Narkose erzielen -, zeigt sich ebenfalls wie bei den Tropfinfusionsresultaten, daß Etomidate alleine, ohne Fentanyl gegeben, nur unwesentliche Hb - Veränderungen bewirkt.

Die initialen Erythrozytenabfälle entsprechen in ihrem Ausmaß etwa denen von Hämoglobin und Hämatokrit, ausgenommen die Schußinjektion von 0,3 mg/kg KG der Serie I:

Hier zeigen mit Ausnahme eines Probanden alle Fälle einen Anstieg über den Ruhewert.

Im direkten Vergleich zwischen Nachinjektion und Tropfinfusion zeigt letztere etwas ausgeglichene Erythrozytenwerte. Es zeigt sich auch hier, daß Etomidate alleine injiziert weniger Veränderungen bewirkt, als in Kombination mit Fentanyl.

Etomidate und Eiweiße:

Wie sich aus gleichzeitig stattfindenden Untersuchungen ergab (22), wird Etomidate stets rascher als z.B. Propanidid aus dem Plasma eliminiert. Dies läßt sich durch die hohe Proteinbindung durch Propanidid im Vergleich zu Etomidate erklären. Nicht das gesamte im Blut kreisende Etomidate ist pharmakologisch wirksam, ein Teil ist an Plasmaproteine gebunden, und kann die Blutbahn nicht verlassen. Nur der ungebundene Anteil kann ins Gehirn eingehen, ins Gewebe abwandern und metabolisiert werden.

Die Tatsache, daß bei allen unseren Versuchspersonen - im Gegensatz zu vielen anderen Narkotika wie z.B. Thiobutobarbital -, kein sogenannter "hangover" auftrat - die Versuchspersonen waren nach der Narkose sämtlich frisch und ausgeruht -, läßt sich ebenfalls mit der geringen Proteinbindung von Etomidate erklären.

Die einzelnen Eiweißfraktionen lassen sowohl nach der schnellen als auch nach der langsamen Injektion nur geringfügige Veränderungen erkennen.

Der Gesamteiweißgehalt des Serums zeigt allerdings stärkere Veränderungen, und zwar beobachtet man nach der Schußinjektion initiales nicht signifikantes Absinken, und bei der Applikation in 60 sec. signifikante Abnahme bis zum Injektionsende. Als Erklärung dafür kann der allgemeine Verdünnungseffekt nach Etomidate in Kombination mit Pentanyl dienen (Abnahme des peripheren Widerstandes um 16 % → Diffusion von Flüssigkeit in die Blutbahn).

Frühere Untersuchungen zeigten, daß gerade die Schußinjektionen geringere Proteinbindung bewirkt (23), verglichen mit einer langsamen Applikationsform. Bei unseren Versuchen läßt die Schußinjektion die Werte der Gesamteiweiße weniger stark fallen, so daß eigentlich mehr Eiweiß für die Bindung des Hypnotikums zur Verfügung steht, als nach der 60 sec. Dosis.

Bei den Albuminen, die ja den Hauptanteil der Proteinbindung ausmachen, fallen die Werte im Durchschnitt nach der kurzen Injektion etwas stärker ab als nach der langsamen, so daß hier also nach der Schußinjektion weniger Albumin für die Bindung des Hypnotikums verfügbar ist.

Die Verabreichung von Etomidate in verschiedenen Dosen hat bei unseren Versuchen wiederum nur auf die Gesamteiweiße einen einheitlichen Einfluß:

Bis zum Ende der ersten Minute erfolgt bei niedriger Dosierung (0,1 und 0,2 mg/kg KG) ein stärkerer Abfall als nach der Injektion von 0,3 bzw. 0,4 mg/kg KG.

Somit steht sowohl bei höherer Dosierung, als auch - wie oben beschrieben - bei rascher Injektionsgeschwindigkeit etwas mehr Gesamteiweiß für die Proteinbindung des Hypnotikums zur Verfügung.

Andere Untersuchungen ergaben, daß mit einer Etomidate Nachinjektion die Narkosedauer nicht nur deutlich verlängert wird, sondern auch eine deutliche Vertiefung der Narkose eintritt (22).

Wiederholte Injektion des Pharmakons bewirkt einen tieferen und längeren postnarkotischen Schlaf, als die gleiche Menge des Hypnotikums in Form einer Tropfinfusion gegeben. Als Erklärung wird eine unterschiedliche Proteinbindung von Etomidate diskutiert, die durch die jeweilige Applikationsart bedingt ist.

Bei unserer Versuchsreihe zeigt sich am Beispiel des Albumins - woran das Hypnotikum ja hauptsächlich gebunden ist -, daß ein Proteinstieg nicht unbedingt gleichzusetzen ist mit höherem Anteil an gebundenem Etomidate:

Da während der Tropfinfusion der Albuminspiegel von durchschnittlich 64,4 % in der Minute 0 auf 66,30 % in der 14. Minute ansteigt, die Nachinjektionen jedoch nahezu keine Veränderungen bewirken, müßte eigentlich mehr Etomidate an Albumine während oder nach der Tropfinfusion, als nach beiden Nachinjektionen gebunden sein, und somit der ungebundene pharmakologisch wirksame Teil geringer sein, als bei den Nachinjektionen. E.E.G. Untersuchungen beweisen aber, daß gerade bei den Nachinjektionen eine deutlichere Vertiefung der Narkose als unter der Tropfinfusion eintritt (22).

Die Werte der Gesamteiweiße zeigen jedoch einen deutlicheren signifikanten Abfall während der Tropfinfusion, verglichen mit dem, der bei der Nachinjektion auftritt.

Übereinstimmend läßt sich sagen, daß wenn Eiweißveränderungen auftreten, diese relativ gering sind, und sich bis auf sehr wenige Ausnahmen innerhalb der Normgrenzen bewegen.

Als ebenso wichtiger Parameter muß bei dieser Studie das Kreislaufverhalten angesehen werden. Frühere Untersuchungen (15) ergaben, daß alle Anaesthetika in klinischer Dosierung zum Teil erhebliche Kreislaufveränderungen bewirken. Propanidid, Ketamine, Althesin und Methohexital z.B. führen zu einer Steigerung der Herzfrequenz, die den gleichzeitig zu beobachtenden Abfall des Schlagvolumenindex nur teilweise kompensieren kann. Propanidid zeigt signifikanten Blutdruckabfall. Etomidate dagegen zeigte bei all diesen Versuchen relativ gleichbleibende Werte.

Sowohl nach 0,3 mg/kg KG in 10 als auch in 60 sec. injiziert war keine signifikante Herzfrequenzsteigerung nachweisbar. Der geringere Anstieg nach der 10 sec. dauernden Injektion zeigt, daß die Schußinjektion das Risiko der Etomidate Einleitung keinesfalls erhöht.

Einzig Nachinjektions - und Tropfinfusionsserie zeigen signifikanten Anstieg in den ersten Minuten. Die Nachinjektionen oder die Tropfinfusion selbst bewirken jedoch hauptsächlich ein Absinken der Werte. Die Versuche mit steigender Etomidate Konzentration ergeben stabile Herzfrequenzwerte mit geringen nicht signifikanten Steigerungen.

Der im Vergleich zu anderen Narkotika geringere Anstieg der Herzfrequenz in unseren Versuchsreihen kann mit einer Stimulierung von Barorezeptoren erklärt werden .

Der systolische und diastolische Blutdruck bleibt bei Etomidate in allen Versuchsreihen relativ konstant. Ein signifikanter Abfall wie z.B. bei Propanidid bis zu 20 % (19) tritt in keinem Falle auf.

Ohne stärkere Kreislauf Beeinflussung kann also gerade für Kreislaufgeschädigte eine Nachinjektion eine ideale Einleitungs- oder auch Markosezeit hervorrufen, durch Erhöhung der Dosis die Schlafzeit verlängert werden und die Injektionsgeschwindigkeiten erheblich verändert werden.

Frühere Untersuchungen (12,5) werden durch die hier beschriebenen Ergebnisse bestätigt. :

E) Zusammenfassung

1. Das Hypnotikum Etomidate wurde an 15 freiwilligen Versuchspersonen hinsichtlich seiner Wirkung auf Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Eiweiße und Kreislaufveränderungen nach unterschiedlicher Applikationsform untersucht. Es wurden Narkosen in verschiedener Dosierung bei gleichen Injektionszeiten, und gleicher Dosis mit verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten, sowie Tropfinfusionen und Nachinjektionen vergleichend analysiert.
2. Nach 10 und 60 sec. Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate zeigten sich nur bei den Erythrozyten und Gesamteiweißen signifikante Unterschiede.
3. Eine Tropfinfusion von 0,3 mg/kg KG bewirkte im Durchschnitt stärkere Veränderungen als zweimalige Nachinjektionen von je 0,15 mg/kg KG Etomidate, wiederum am stärksten ausgeprägt bei den Gesamteiweißen und Erythrozyten, die signifikante Unterschiede aufweisen.
4. Bei steigender Etomidate Dosierung von 0,1 bis 0,4 mg/kg KG ergab sich annähernd proportionales nicht signifikantes Absinken in den ersten 2 Minuten nur bei den Hämatokrit - und mit Einschränkungen - bei den Hämoglobinwerten. Die übrigen Parameter dagegen zeigten sich in ihren Veränderungen nicht dosisabhängig, teilweise sogar relativ konstant.

5. Der in allen Versuchsreihen zu beobachtende starke initiale Hämatokrit -,Hämoglobin, und mit einer Ausnahme auch Erythrozytenabfall, kann durch die additive Wirkung von Fentanyl und Etomidate im Sinne einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes erklärt werden.

F. Anhang: Tabellen

Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzwerte

M = Mittelwerte

S = Standardabweichung

T = Signifikanz

Serie I: 0,3 mg/kg KG Etomidate bei verschiedenen Injektionszeit

	<u>10 sec. Injektion</u>				<u>60 sec. Injektion</u>		
Eiweisse α_1 :							
Zeit:	0.00	1.00	2.00		0.00	1.00	2.00
M:	3.22	3.18	3.22		3.03	3.17	2.98
S:	0.38	0.46	0.30		0.63	0.76	0.58
T:	0.00	0.14	0.00		0.00	-0.33	0.14

Eiweisse α_1 :							
Zeit:	8.00	16.00			8.00	16.00	
M:	3.27	3.22			2.95	3.10	
S:	0.33	0.33			0.65	0.57	
T:	-0.24	0.00			0.23	-0.19	

Eiweisse α_2 :							
Zeit:	0.00	1.00	2.00		0.00	1.00	2.00
M:	7.58	7.48	7.75		7.60	7.62	7.35
S:	0.83	0.77	0.79		1.48	1.98	1.62
T:	0.00	0.22	-0.36		0.00	-0.02	0.28

Eiweisse α_2 :							
Zeit:	8.00	16.00			8.00	16.00	
M:	7.42	7.78			7.43	7.62	
S:	1.05	0.24			1.82	1.46	
T:	0.31	-0.57			0.17	-0.02	

Eiweisse β :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	0.00	1.00	2.00
M:	9.47	9.22	9.53	9.15	9.12	8.95
S:	0.72	0.67	0.68	1.39	1.36	1.30
T:	0.00	0.62	-0.17	0.00	0.04	0.26

Eiweisse β :

Zeit:	8.00	16.00	8.00	16.00
M:	9.65	9.47	9.18	8.85
S:	0.88	0.80	1.22	0.67
T:	-0.00	-0.62	-0.04	0.48

Eiweisse γ :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	0.00	1.00	2.00
M:	13.67	13.62	13.90	12.32	12.15	12.67
S:	2.53	2.99	2.66	2.83	2.54	2.49
T:	0.00	0.03	-0.16	0.00	0.11	-0.23

Eiweisse γ :

Zeit:	8.00	16.00	8.00	16.00
M:	13.40	13.32	12.57	12.28
S:	3.18	3.02	2.85	2.89
T:	0.16	0.22	-0.15	0.02

Eiweisse Albumin:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	0.00	1.00	2.00
M:	66.17	66.27	65.55	67.90	67.95	67.93
S:	1.49	1.91	2.22	3.27	2.66	2.79
T:	0.00	-0.10	0.57	0.00	-0.03	-0.02

Eiweisse Albumin:

Zeit:	8.00	16.00	8.00	16.00
M:	66.27	65.98	67.82	67.82
S:	2.81	3.09	2.94	3.11
T:	-0.08	0.13	0.05	0.05

Gesamteiweisse:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	0.00	1.00	2.00
M:	6.96	6.42	6.35	7.18	6.49	6.52
S:	0.33	0.75	0.74	0.33	0.36	0.35
T:	0.00	1.61	1.86	0.00	3.48	3.39

Gesamteiweisse:

Zeit:	8.00	16.00	8.00	16.00
M:	6.47	6.33	6.44	6.43
S:	0.41	0.53	0.32	0.46
T:	2.28	2.46	3.96	3.28

Hämatokrit:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	0.00	1.00	2.00
M:	49.67	46.33	45.50	48.83	45.17	44.50
S:	1.97	1.37	1.64	1.33	1.47	1.64
T:	0.00	3.41	3.98	0.00	4.53	5.02

Hämatokrit:

Zeit:	8.00	16.00	8.00	16.00
M:	45.00	45.00	44.50	44.33
S:	1.55	1.55	1.64	1.51
T:	4.57	4.57	5.02	5.49

Erythrozyten:

Zeit:	0.00	2.00	16.00	0.00	2.00	16.00
M:	4.92	5.30	4.57	5.62	5.17	5.14
S:	1.02	0.67	1.02	0.35	0.21	0.24
T:	0.00	-0.63	0.49	0.00	2.65	2.74

Hämoglobin:

Zeit:	0.00	2.00	8.00	0.00	2.00	8.00
M:	17.95	16.45	16.65	17.71	16.61	16.63
S:	1.08	1.70	1.41	1.52	1.11	1.30
T:	0.00	1.83	1.80	0.00	1.43	1.32

Herzfrequenz:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	0.00	1.00	2.00	3.00
M:	77.17	86.33	83.33	80.33	78.00	86.17	90.50	87.83
S:	11.46	10.09	4.37	6.95	7.13	8.84	8.69	6.82
T:	0.00	-1.47	-1.23	-0.58	0.00	-1.76	-2.72	-2.44

Herzfrequenz:

Zeit:	4.00	5.00	6.00	7.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	76.83	75.83	72.67	74.33	81.67	80.33	75.00	75.67
S:	6.40	8.75	9.20	14.57	6.59	4.08	4.98	11.00
T:	0.06	0.23	0.75	0.37	-0.93	-0.70	0.85	0.44

Herzfrequenz:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	8.00	9.00	10.00	12.00
M:	74.17	78.33	80.33	82.33	75.67	73.33	73.67	79.83
S:	13.42	21.29	19.79	24.56	11.04	9.46	8.59	14.41
T:	0.42	-0.12	-0.34	-0.47	0.43	0.97	0.95	-0.28

Herzfrequenz:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	14.00	16.00	20.00
M:	83.50	82.67	81.17	78.83	81.83	76.67
S:	20.16	17.52	12.66	15.35	15.82	15.45
T:	-0.67	-0.64	-0.57	-0.12	-0.54	0.19

RR Systole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	0.00	1.00	2.00	3.00
M:	125.83	119.00	124.00	122.67	124.50	118.83	120.33	114.67
S:	15.65	10.26	15.18	13.72	12.71	15.37	13.94	11.50
T:	0.00	0.89	0.21	0.37	0.00	0.70	0.54	1.41

RR Systole:

Zeit:	4.00	5.00	6.00	7.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	119.83	122.00	122.00	120.50	118.33	121.00	122.67	122.17
S:	15.32	10.73	10.73	13.94	11.76	16.61	16.08	17.09
T:	0.67	0.49	0.49	0.62	0.87	0.41	0.22	0.27

RR Systole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	8.00	9.00	10.00	12.00
M:	121.50	121.67	124.33	126.67	123.33	127.67	125.83	123.67
S:	15.72	17.95	18.57	18.40	16.33	17.22	15.63	14.65
T:	0.48	0.43	0.15	-0.08	0.14	0.36	-0.16	0.17

RR Systole:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	14.00	16.00	20.00
M:	131.33	131.17	129.17	125.00	126.33	127.50
S:	14.14	13.72	12.59	15.17	15.62	14.02
T:	-0.64	-0.63	-0.41	-0.06	-0.22	-0.39

RR Diastole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	0.00	1.00	2.00	3.00
M:	83.17	74.83	79.17	78.67	76.33	76.00	77.00	72.67
S:	11.84	13.69	13.83	14.84	5.28	7.38	8.92	4.84
T:	0.00	1.13	0.54	0.58	0.00	0.09	-0.16	1.25

RR Diastole:

Zeit:	4.00	5.00	6.00	7.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	77.00	78.33	77.33	77.67	75.17	76.50	77.33	75.67
S:	13.61	14.00	10.78	10.98	6.82	6.12	7.45	7.84
T:	0.84	0.65	0.89	0.83	0.33	-0.05	-0.27	0.17

RR Diastole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	8.00	9.00	10.00	12.00
M:	78.83	79.17	83.50	83.83	77.67	78.33	81.00	78.67
S:	12.59	14.59	14.42	13.36	7.42	7.63	7.24	5.65
T:	0.61	0.52	-0.04	-0.09	-0.36	-0.53	-1.28	-0.74

RR Diastole:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	14.00	16.00	20.00
M:	85.83	84.83	82.83	79.50	80.17	79.67
S:	11.70	10.36	7.00	5.05	5.38	6.02
T:	-0.39	-0.26	0.06	-1.06	-1.25	-1.02

Serie II: Etomidate - Nachinjektions - Tropfinfusions-
narkosen

Nachinjektionen

Tropfinfusionen

Eiweisse α_1 :

Zeit:	0.00	2.00	9.00	0.00	2.00	9.00
M:	3.10	3.03	3.08	2.98	2.87	2.85
S:	0.32	0.22	0.24	0.29	0.16	0.23
T:	0.00	0.43	0.10	0.00	0.87	0.88

Eiweisse α_1 :

Zeit:	14.00	20.00	32.00	14.00	20.00	32.00
M:	3.15	3.07	3.03	2.85	2.97	2.90
S:	0.23	0.20	0.20	0.24	0.50	0.24
T:	-0.32	0.22	0.44	0.87	0.07	0.55

Eiweisse α_2 :

Zeit:	0.00	2.00	9.00	0.00	2.00	9.00
M:	7.70	7.67	7.50	7.47	7.45	7.28
S:	0.71	0.56	0.67	0.66	0.74	0.85
T:	0.00	0.09	0.50	0.00	0.04	0.42

Eiweisse α_2 :

Zeit:	14.00	20.00	32.00	14.00	20.00	32.00
M:	7.40	7.52	7.25	7.22	7.40	7.55
S:	0.61	0.64	0.70	0.77	0.85	0.92
T:	0.78	0.47	1.10	0.61	0.15	-0.18

Eiweisse β :

Zeit:	0.00	2.00	9.00	0.00	2.00	9.00
M:	9.15	9.10	9.13	9.42	9.05	9.27
S:	0.79	0.72	0.95	0.94	0.79	1.08
T:	0.00	0.11	0.03	0.00	0.73	0.26

Eiweisse β :

Zeit:	14.00	20.00	32.00	14.00	20.00	32.00
M:	9.22	9.10	9.15	9.08	9.00	9.32
S:	0.73	1.01	0.98	0.71	1.17	0.82
T:	-0.15	0.10	0.00	0.69	0.68	0.20

Eiweisse γ :

Zeit:	0.00	2.00	9.00	0.00	2.00	9.00
M:	15.15	15.40	15.25	15.35	15.25	15.32
S:	2.60	2.92	2.86	2.75	2.85	2.74
T:	0.00	-0.16	-0.06	0.00	0.18	0.14

Eiweisse δ :

Zeit:	14.00	20.00	32.00	14.00	20.00	32.00
M:	15.52	15.30	15.22	14.57	15.20	14.77
S:	3.07	3.00	3.13	2.33	1.90	2.71
T:	-0.22	-0.09	-0.04	0.66	0.24	0.49

Eiweisse Albumin:

Zeit:	0.00	2.00	9.00	0.00	2.00	9.00
M:	64.82	64.78	64.90	64.40	65.40	65.12
S:	3.05	3.45	3.57	2.45	2.90	2.23
T:	0.00	0.02	-0.04	0.00	-0.64	-0.53

Eiweisse Albumin:

Zeit:	14.00	20.00	32.00	14.00	20.00	32.00
M:	64.73	65.00	65.15	66.30	65.32	65.47
S:	3.31	3.49	3.28	1.92	2.35	2.62
T:	0.05	-0.10	-0.18	-1.50	-0.66	-0.73

Gesamteiweisse:

Zeit:	0.00	2.00	9.00	0.00	2.00	9.00
M:	7.25	6.74	6.61	6.93	6.42	6.41
S:	0.58	0.37	0.40	0.35	0.33	0.30
T:	0.00	1.80	2.19	0.00	2.60	2.77

Gesamteiweisse:

Zeit:	14.00	20.00	32.00	14.00	20.00	32.00
M:	6.55	6.60	6.55	6.24	6.38	6.38
S:	0.34	0.35	0.37	0.32	0.39	0.33
T:	2.54	2.33	2.52	3.57	2.60	2.79

Hämatokrit:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	9.00	0.00	1.00	2.00	9.00
M:	47.00	45.00	44.33	44.33	46.67	43.83	43.17	43.16
S:	1.26	1.67	1.63	1.63	1.51	2.32	2.71	2.93
T:	0.00	2.34	3.16	3.16	0.00	2.51	2.76	2.60

Hämatokrit:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	32.00	14.00	16.00	20.00	32.00
M:	44.17	43.83	43.83	43.83	42.83	42.50	42.17	42.00
S:	1.47	1.17	1.17	1.17	3.06	3.39	2.23	2.00
T:	3.58	4.50	4.50	4.50	2.75	2.75	4.10	2.00

Erythrozyten:

Zeit:	0.00	2.00	16.00	0.00	2.00	16.00
M:	4.75	4.25	4.58	5.24	4.61	4.75
S:	0.55	0.62	0.70	0.19	0.71	0.35
T:	0.00	1.49	0.46	0.00	2.10	3.06

Hämoglobin:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	0.00	1.00	2.00
M:	17.53	15.42	14.47	15.69	13.58	14.73
S:	1.58	1.40	1.54	0.88	1.40	0.98
T:	0.00	2.45	3.39	0.00	3.14	1.80

Hämoglobin:

Zeit:	8.00	16.00	32.00	8.00	16.00	32.00
M:	14.47	14.58	14.79	14.40	14.10	14.69
S:	1.67	2.03	1.20	1.05	0.70	0.56
T:	3.25	2.81	3.38	2.31	3.47	2.37

Herzfrequenz:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	0.00	1.00	2.00	3.00
M:	64.50	74.83	80.67	78.67	66.67	73.33	77.67	79.00
S:	6.09	8.42	7.42	5.32	6.86	8.07	7.09	10.35
T:	0.00	-2.43	-4.12	-4.29	0.00	-1.54	-2.73	-2.43

Herzfrequenz:

Zeit:	4.00	5.00	6.00	7.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	75.33	72.50	67.67	70.50	73.67	73.17	70.00	65.67
S:	3.67	5.21	6.68	9.38	6.68	6.65	6.03	4.23
T:	-3.73	-2.45	-0.86	-1.31	-1.79	-1.67	-0.89	0.30

Herzfrequenz:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	8.00	9.00	10.00	12.00
M:	69.50	71.00	67.50	63.83	67.67	67.00	70.67	68.83
S:	4.97	5.90	2.88	2.86	8.04	5.10	8.55	4.54
T:	-1.56	-1.88	-1.09	0.24	-0.23	-0.10	-0.89	-0.65

Herzfrequenz:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	40.00	14.00	16.00	20.00	40.00
M:	65.00	67.50	62.17	60.67	68.67	68.17	65.00	65.00
S:	4.29	3.33	2.04	7.06	6.19	6.52	6.00	5.10
T:	-0.16	-1.06	0.89	1.01	-0.53	-0.39	0.45	0.48

RR Systole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	0.00	1.00	2.00	3.00
M:	124.67	118.17	117.00	118.00	118.00	114.40	112.40	112.00
S:	16.72	16.38	15.53	14.14	16.43	15.06	12.50	11.51
T:	0.00	0.68	0.82	0.75	0.00	0.36	0.61	0.67

RR Systole:

Zeit:	4.00	5.00	6.00	7.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	118.33	119.00	116.67	114.33	113.60	116.60	120.00	119.00
S:	13.76	14.52	16.08	15.46	11.61	10.14	15.41	14.32
T:	0.72	0.63	0.84	1.11	0.49	0.16	-0.20	-0.10

RR Systole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	8.00	9.00	10.00	12.00
M:	114.33	115.17	115.67	116.00	118.60	120.00	119.00	117.00
S:	15.62	12.81	14.50	14.48	14.66	12.75	15.97	16.70
T:	1.11	1.10	1.00	0.96	-0.06	-0.22	-0.10	0.04

RR Systole:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	40.00	14.00	16.00	20.00	40.00
M:	110.33	110.60	113.00	124.33	117.60	117.60	115.80	121.80
S:	13.41	13.25	9.53	14.17	16.70	16.70	11.10	11.67
T:	1.64	1.61	1.49	0.04	0.04	0.04	0.25	-0.42

RR Diastole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	0.00	1.00	2.00	3.00
M:	81.67	72.67	73.67	73.33	69.00	66.40	66.40	66.00
S:	16.27	13.78	12.48	11.64	9.62	4.98	4.98	4.18
T:	0.00	1.03	0.96	0.78	0.00	0.54	0.54	0.64

RR Diastole:

Zeit:	4.00	5.00	6.00	7.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	77.00	77.00	75.00	74.00	68.00	69.00	70.40	70.00
S:	11.92	12.44	12.82	13.51	7.58	7.42	11.33	11.73
T:	0.57	0.56	0.79	0.89	0.18	0.00	-0.21	-0.15

RR Diastole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	8.00	9.00	10.00	12.00
M:	74.00	73.67	74.00	74.33	70.00	69.00	70.00	68.60
S:	12.96	12.86	13.51	12.03	11.73	12.45	11.73	12.84
T:	0.90	0.94	0.89	0.89	-0.15	0.00	-0.15	0.06

RR Diastole:

Zeit:	14.00	16.00	20.00	40.00	14.00	16.00	20.00	40.00
M:	69.33	70.67	72.33	86.50	69.60	69.60	70.60	78.00
S:	12.69	12.82	12.03	15.15	12.18	12.18	11.91	5.70
T:	1.46	1.30	1.13	-0.53	-0.09	-0.09	-0.23	-1.80

Serie III: Etomidate in verschiedenen Dosen

1. 0,1 mg/kg KG in 10 sec.

Eiweisse α_1 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	3.73	3.57	3.63	3.67	3.90
S:	0.50	0.32	0.38	0.40	0.10
T:	0.00	0.48	0.28	0.18	-0.56

Eiweisse α_2 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	9.50	10.0	10.03	9.67	10.13
S:	1.90	2.46	2.51	2.01	2.57
T:	0.00-0.28	-0.29	-0.10	-0.34	

Eiweisse β :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	10.33	9.30	9.50	9.60	10.17
S:	0.21	0.66	0.87	0.70	1.16
T:	0.00	2.60	1.62	1.74	0.25

Eiweisse γ :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	14.37	14.23	14.57	14.47	15.03
S:	4.54	3.20	3.15	2.91	2.99
T:	0.00	0.04	-0.06	-0.03	-0.21

Eiweisse Albumin:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	61.53	62.67	62.13	62.10	60.57
S:	5.03	2.61	2.74	2.77	1.72
T:	0.00	-0.35	-0.18	-0.17	0.32

Gesamteiweisse:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	7.46	6.20	6.38	6.40	6.59
S:	0.70	0.80	0.33	0.37	0.21
T:	0.00	2.05	2.41	2.31	2.05

Hämatokrit:

Zeit:	0.00	2.00	4.00	8.00	16.00
M:	45.67	43.00	43.00	43.33	43.00
S:	2.08	1.00	1.00	1.53	2.00
T:	0.00	2.00	2.00	1.57	1.60

Erythrozyten:

Zeit:	0.00	2.00	16.00
M:	4.74	4.26	4.63
S:	0.54	0.41	0.34
T:	0.00	1.24	0.30

Hämoglobin:

Zeit:	0.00	2.00	8.00
M:	17.86	14.96	14.48
S:	2.16	1.22	1.06
T:	0.00	2.03	2.43

Herzfrequenz:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	77.00	76.67	82.67	79.67	83.67	76.33	75.67	74.67
S:	7.55	1.53	8.96	4.62	13.32	4.51	9.07	8.62
T:	0.00	0.07	-0.84	-0.52	-0.75	0.13	0.20	0.35

Herzfrequenz:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	78.67	74.33	75.00	71.67	73.00	77.67	77.33
S:	11.50	10.02	6.24	5.86	7.00	11.24	11.02
T:	-0.21	0.37	0.35	0.97	0.67	-0.09	-0.04

RR Systole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	128.33	123.33	125.00	128.33	128.33	130.00	130.00	127.67
S:	7.64	7.64	5.00	2.89	2.89	5.00	5.00	2.52
T:	0.00	0.80	0.63	0.00	0.00	-0.32	-0.32	0.14

RR Systole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	127.67	126.67	126.67	128.33	123.33	123.33	128.33
S:	2.52	5.77	2.89	2.89	2.89	5.77	7.64
T:	0.14	0.30	0.35	0.00	1.06	0.90	0.00

RR Diastole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	81.67	76.67	78.33	81.67	81.67	81.67	81.67	83.33
S:	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89	2.89
T:	0.00	2.12	1.41	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.71

RR Diastole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	83.33	80.00	81.67	83.33	78.33	83.33	85.00
S:	2.89	0.00	2.89	2.89	2.89	2.89	5.00
T:	-0.71	1.00	0.00	-0.71	1.41	-0.71	-1.00

2. 0,2 mg/kg KG in 10 sec.

Eiweisse α_1 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	3.37	3.37	3.50	3.43	3.43.
S:	0.81	0.99	1.13	0.84	0.85
T:	0.00	0.00	-0.17	-0.10	-0.10

Eiweisse α_2 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	8.47	8.50	9.87	8.27	8.57
S:	1.76	2.40	2.90	2.56	2.64
T:	0.00	-0.02	-0.71	0.11	-0.05

Eiweisse β :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	10.37	9.57	9.90	9.30	9.87
S:	1.50	0.93	1.64	1.00	1.10
T:	0.00	0.78	0.36	1.02	0.47

Eiweisse γ :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	14.03	13.53	13.93	13.17	13.33
S:	1.97	2.34	1.90	1.44	1.59
T:	0.00	0.28	0.06	0.62	0.48

Eiweisse Albumin:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	63.57	64.80	62.83	65.63	64.83
S:	1.46	3.00	5.84	3.78	2.80
T:	0.00	-0.64	0.21	-0.88	-0.69

Gesamteiweisse:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	7.25	6.50	6.79	6.32	7.12
S:	0.26	0.19	0.21	0.27	0.83
T:	0.00	4.06	2.46	4.36	0.27

Hämatokrit:

Zeit:	0.00	2.00	4.00	8.00	16.00
M:	45.67	42.33	42.00	42.00	43.33
S:	3.79	4.16	4.58	4.00	4.62
T:	0.00	1.03	1.07	1.15	0.68

Erythrozyten:

Zeit:	0.00	2.00	16.00
M:	5.03	4.60	4.64
S:	0.56	0.52	0.61
T:	0.00	0.97	0.80

Hämoglobin:

Zeit:	0.00	2.00	8.00
M:	16.50	13.84	15.24
S:	2.19	2.99	2.55
T:	0.00	1.24	0.65

Herzfrequenz:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	91.33	89.67	95.00	94.67	96.67	96.00	94.67	94.00
S:	18.04	5.51	10.58	18.04	14.19	15.10	13.05	16.00
T:	0.00	0.15	-0.30	-0.23	-0.40	-0.34	-0.26	-0.19

Herzfrequenz:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	94.67	96.00	93.00	90.33	92.33	93.00	94.67
S:	18.61	23.64	17.78	19.86	21.08	25.53	21.83
T:	-0.22	-0.27	-0.11	0.06	-0.06	-0.09	-0.20

RR Systole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	116.67	125.00	123.33	121.67	120.00	125.00	121.67	123.33
S:	15.28	25.00	15.28	20.82	20.00	22.91	17.56	15.28
T:	0.00	-0.49	-0.53	-0.34	-0.23	-0.52	-0.37	-0.53

RR Systole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	125.00	123.33	123.33	123.33	123.33	126.67	123.33
S:	18.03	15.28	15.28	17.56	17.56	15.28	15.28
T:	-0.61	-0.53	-0.53	-0.50	-0.50	-0.80	-0.53

RR Diastole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	71.67	80.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
S:	12.58	13.23	8.66	8.66	8.66	8.66	8.66	8.66
T:	-0.00	-0.79	-0.38	-0.38	-0.38	-0.38	-0.38	-0.36

RR Diastole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	75.00	75.00	75.00	78.33	76.67	80.00	78.33
S:	8.66	8.66	8.66	12.58	10.41	10.00	7.64
T:	-0.38	-0.38	-0.38	-0.65	-0.53	-0.90	-0.78

3. 0,3 mg/kg KG in 10 sec.

Eiweisse α_1 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	2.80	2.77	2.70	3.10	2.97
S:	0.20	0.32	0.26	0.10	0.32
T:	0.00	0.15	0.52	-2.32	-0.76

Eiweisse α_2 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	7.20	7.27	7.13	7.47	7.37
S:	0.36	0.70	0.15	0.35	0.49
T:	0.00	-0.15	0.29	-0.92	-0.47

Eiweisse β :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	9.13	8.97	8.67	9.33	9.00
S:	0.60	0.42	0.15	0.25	0.75
T:	0.00	0.39	1.30	-0.53	0.24

Eiweisse γ :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	14.37	14.36	14.20	15.17	15.03
S:	1.10	1.00	1.71	2.80	3.16
T:	0.00	0.00	0.14	-0.46	-0.34

Eiweisse Albumin:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	66.40	66.63	67.03	63.27	63.03
S:	0.10	0.74	2.01	5.53	5.93
T:	0.00	-0.54	-0.54	0.98	0.98

Gesamteiweisse:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	7.31	6.63	6.65	6.51	6.55
S:	0.46	0.09	0.17	0.23	0.28
T:	0.00	2.49	2.31	2.67	2.49

Hämatokrit:

Zeit:	0.00	2.00	4.00	8.00	16.00
M:	47.67	44.67	44.67	44.00	44.00
S:	3.06	3.06	3.06	2.65	3.00
T:	0.00	1.20	1.20	1.57	1.48

Erythrozyten:

Zeit:	0.00	2.00	16.00
M:	5.10	4.48	4.83
S:	0.15	0.34	0.11
T:	0.00	2.90	2.46

Hämoglobin:

Zeit:	0.00	2.00	8.00
M:	16.68	16.28	14.66
S:	0.65	1.00	1.41
T:	0.00	0.59	2.25

Herzfrequenz:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	93.67	95.33	94.67	93.67	94.67	96.00	93.67	95.33
S:	29.54	16.50	12.50	10.69	16.50	16.70	21.73	26.16
T:	0.00	-0.09	-0.05	0.00	-0.05	-0.12	0.00	-0.07

Herzfrequenz:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	99.00	99.00	97.33	97.00	101.33	103.67	103.00
S:	30.81	33.42	31.13	28.05	34.00	39.02	38.51
T:	-0.22	-0.21	-0.15	-0.14	-0.29	-0.35	-0.33

RR Systole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	129.33	122.47	123.33	124.00	130.67	129.67	128.67	128.00
S:	10.07	15.14	14.47	14.00	25.40	21.96	18.48	19.08
T:	0.00	0.64	0.59	0.54	0.08	0.02	0.05	0.11

RR Systole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	127.33	128.00	129.33	129.33	129.33	130.00	130.67
S:	19.73	19.29	18.58	19.22	19.22	19.08	18.15
T:	0.16	0.11	0.00	0.00	0.00	0.05	0.11

RR Diastole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	78.00	69.33	71.33	72.00	77.00	76.00	76.00	76.00
S:	6.93	1.15	1.15	2.00	7.00	4.00	4.00	4.00
T:	0.00	2.14	1.64	1.44	0.18	0.43	0.43	0.43

RR Diastole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	76.00	77.33	78.00	77.33	78.67	78.67	78.00
S:	4.00	3.06	3.46	3.06	4.16	4.16	3.46
T:	0.43	0.15	0.00	0.15	0.14	0.14	0.00

4. 0.4 mg/kg KG in 10 sec.

Eiweisse α_1 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	3.37	3.40	3.33	3.30	3.27
S:	0.32	0.40	0.38	0.30	0.32
T:	0.00	-0.11	0.12	0.26	0.38

Eiweisse α_2 :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	8.80	8.60	8.23	8.43	8.90
S:	0.66	0.44	0.15	0.40	0.66
T:	0.00	0.44	1.46	0.82	-0.19

Eiweisse β :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	9.63	9.20	10.00	9.50	9.37
S:	0.72	0.87	0.44	0.44	0.32
T:	0.00	0.67	-0.75	0.27	0.58

Eiweisse γ :

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	14.57	14.50	14.80	14.23	14.13
S:	2.67	2.59	2.29	2.66	2.57
T:	0.00	0.03	-0.11	0.15	0.20

Eiweisse Albumin:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	62.43	63.63	63.20	64.53	63.77
S:	2.77	2.24	2.36	2.72	2.50
T:	0.00	-0.58	-0.36	-0.94	-0.62

Gesamteiweisse:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	8.00	16.00
M:	6.77	6.21	6.32	6.20	6.09
S:	0.59	0.48	0.55	0.58	0.48
T:	0.00	1.28	0.95	1.19	1.53

Hämatokrit:

Zeit:	0.00	2.00	4.00	8.00	16.00
M:	50.00	46.00	45.00	44.67	44.00
S:	4.58	3.46	3.61	2.89	1.73
T:	0.00	1.21	1.49	1.71	2.12

Hämoglobin:

Zeit:	0.00	2.00	8.00
M:	16.74	15.74	15.45
S:	1.53	0.27	0.95
T:	0.00	1.11	1.24

Herzfrequenz:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	82.33	83.33	85.00	79.67	78.00	79.33	76.67	77.67
S:	11.06	3.79	5.29	6.03	6.08	8.33	10.02	16.17
T:	0.00	-0.15	-0.38	0.37	0.59	0.38	0.66	0.41

Herzfrequenz:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	80.33	76.67	73.33	82.67	83.33	88.67	83.67
S:	22.19	20.11	18.23	20.79	20.43	23.16	20.50
T:	0.14	0.43	0.73	-0.02	-0.07	-0.43	-0.10

RR Systole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	128.67	122.67	122.00	120.67	124.00	123.33	124.67	125.33
S:	2.31	4.62	5.29	7.02	7.21	7.02	7.57	8.08
T:	0.00	2.01	2.00	1.87	1.07	1.25	0.88	0.69

RR Systole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	125.00	127.00	125.00	128.33	134.67	132.67	140.00
S:	9.00	12.12	11.00	2.89	4.16	3.06	0.00
T:	0.68	0.23	0.57	0.16	-2.18	-1.81	-8.50

RR Diastole:

Zeit:	0.00	1.00	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
M:	86.00	84.67	84.00	83.33	84.33	81.33	82.67	82.67
S:	4.00	5.03	6.00	7.02	9.71	7.57	8.08	8.08
T:	0.00	0.36	0.48	0.57	0.27	0.94	0.64	0.64

RR Diastole:

Zeit:	8.00	9.00	10.00	12.00	14.00	16.00	20.00
M:	84.00	85.33	83.33	82.67	88.67	88.00	91.33
S:	8.72	9.87	8.33	6.43	1.15	8.39	7.57
T:	0.36	0.11	0.50	0.76	-1.11	-1.00	-1.08

Abb. 2: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen
nach der Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate in
10 sec.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,3 mg/kg KG in 10 sec
n 6

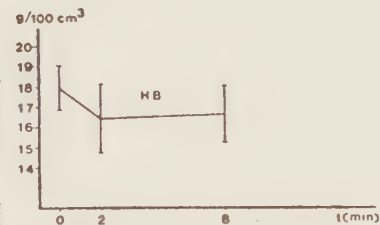
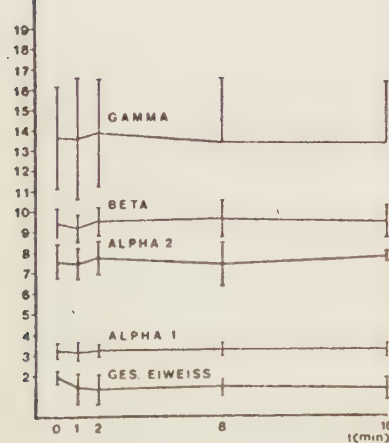
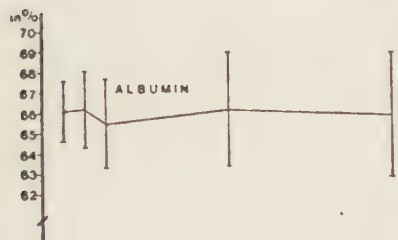
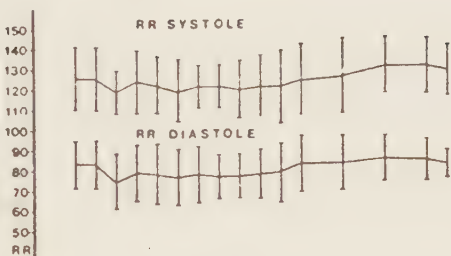
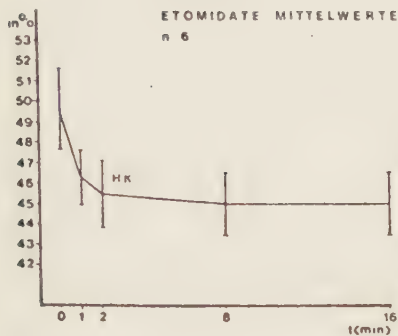


Abb. 3: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen
nach der Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate in
60 sec.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,3 mg/kg KG in 60 sec
n 6

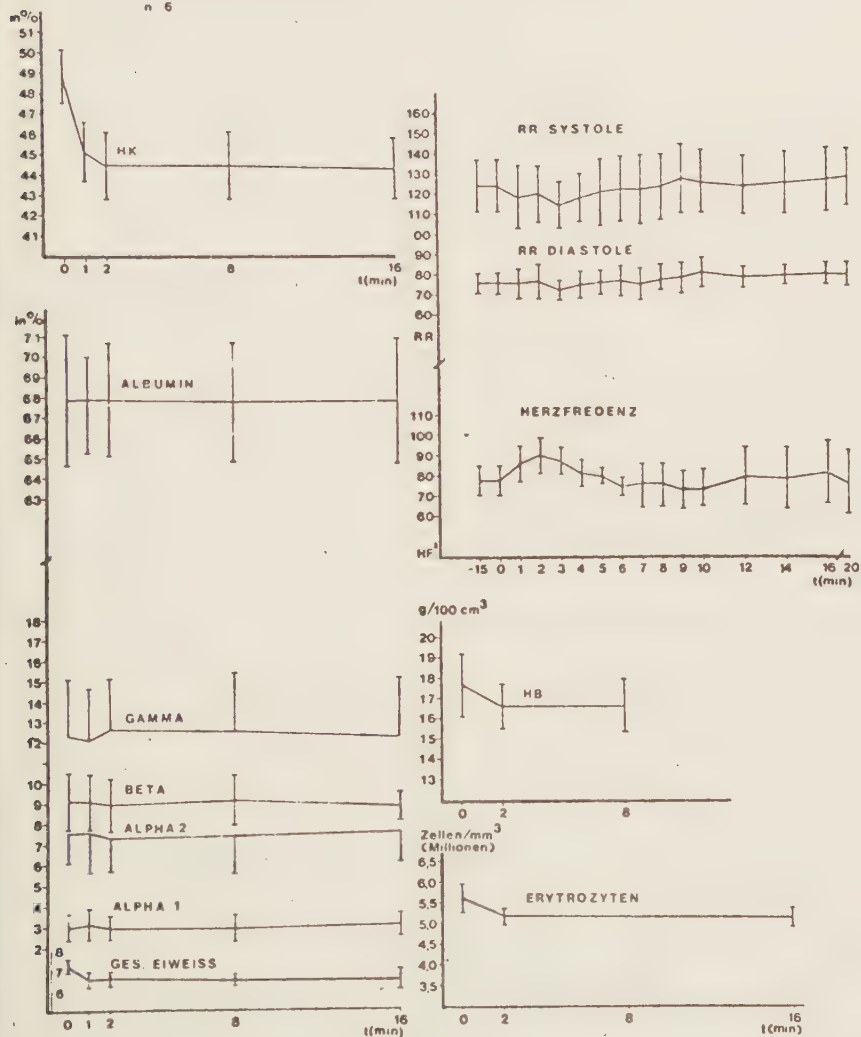


Abb. 3a: Einzelwertskurven eines Probanden nach der Injektion
von 0,3 mg/kg KG Etomidate in 10 und 60 sec.

ETOMIDATE

0,3 mg/kg KG in 90 sec —————
 0,3 mg/kg KG in 60 sec - - - - -

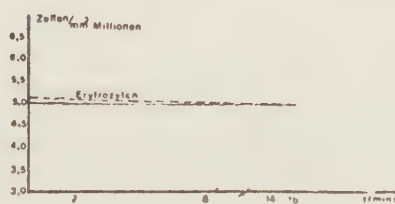
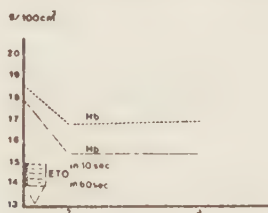
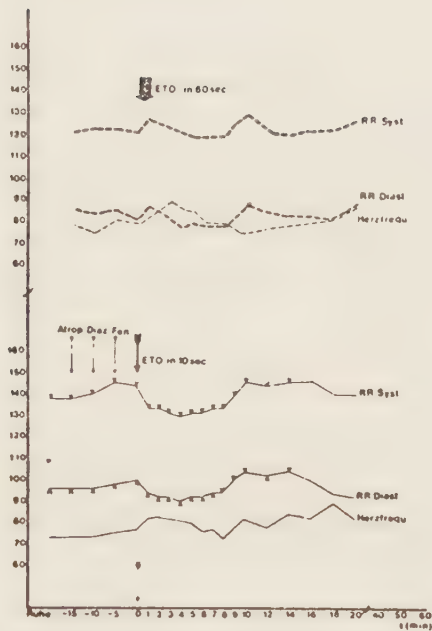
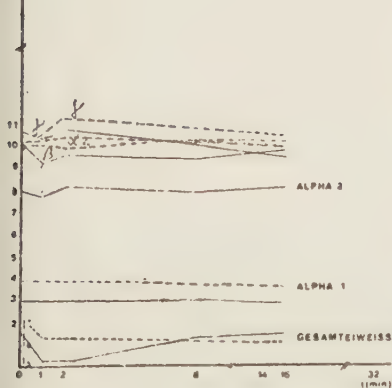
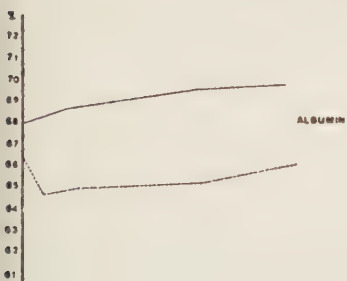
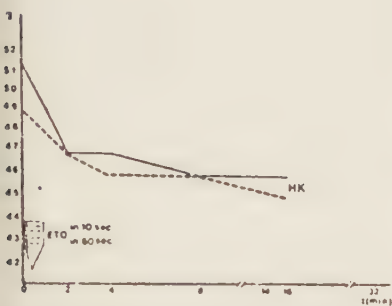


Abb. 4: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen nach der Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate in 60 sec., sowie zwei Nachinjektionen von jeweils 0,15 mg/kg KG in der 5. Minute und 12. Minute in 60 sec.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,3mg/kg KG in 60sec
 NACHINJEKTION (N) 0,15mg/kg KG in der 5. und 12. MINUTE in 60 sec
 n = 6

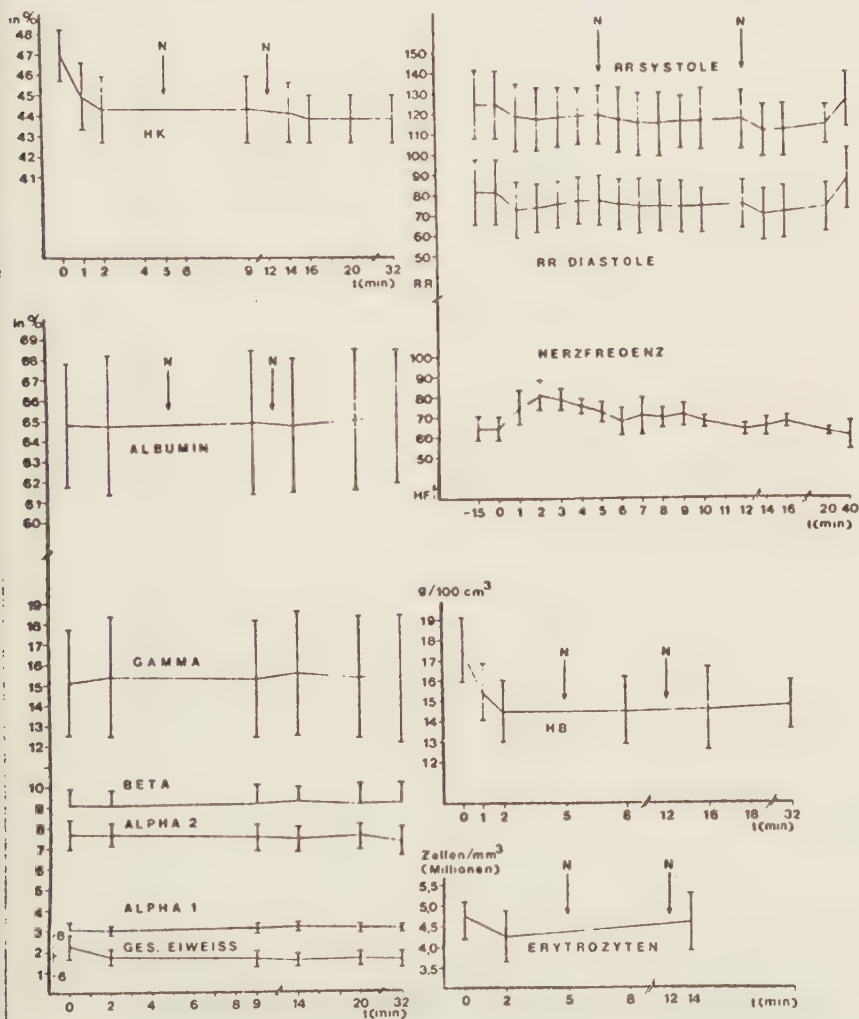


Abb. 5: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen nach der Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate in 60 sec. Ab der 5. bis zur 14. Minute wurde 0,3 mg/kg KG Etomidate in Form einer Tropfinfusion gegeben.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,3 mg·kg KG in 60 sec
 Ab der 5. bis 14. min. ETMIDATE TROPFINFUSION (T) 0,3 mg/kg KG
 n = 6

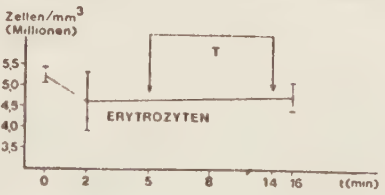
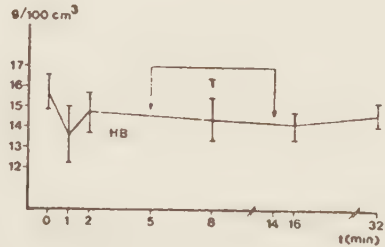
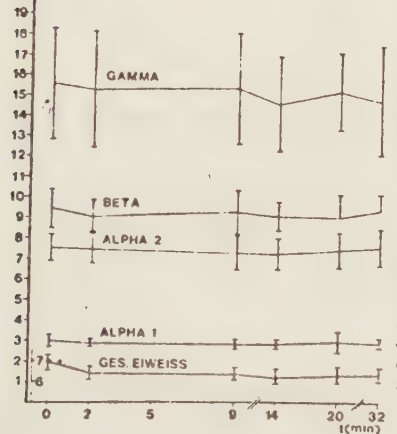
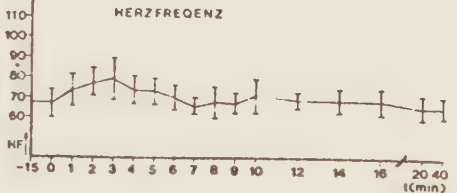
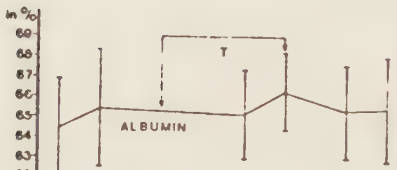
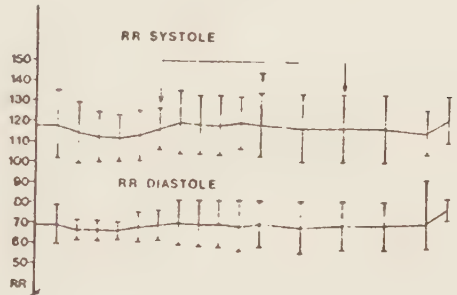
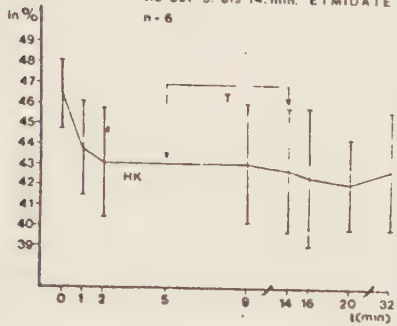


Abb. 6: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen nach der Injektion von 0,1 mg/kg KG Etomidate in 10 sec.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,1 mg/kg KG in 10 sec
n 3

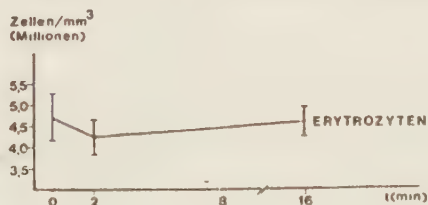
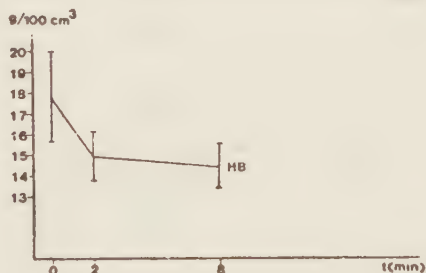
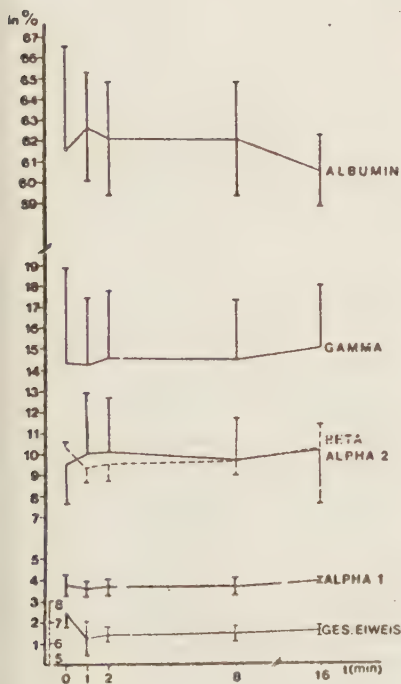
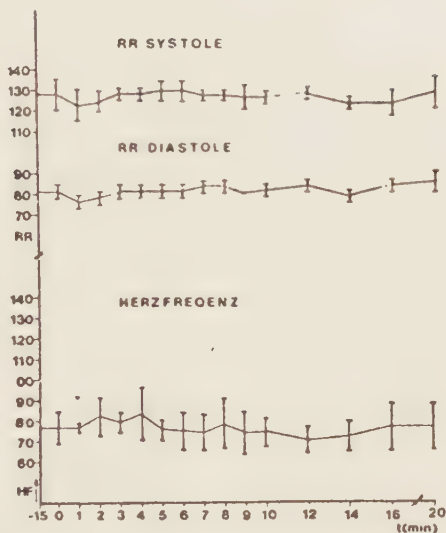
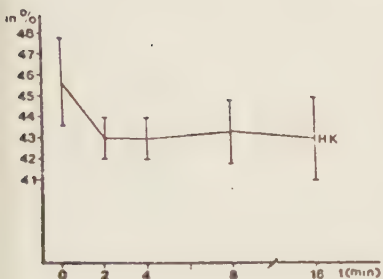


Abb. 7: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen
nach der Injektion von 0,2 mg/kg KG in 10 sec.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,2 mg/kg KG in 10 sec
n=3

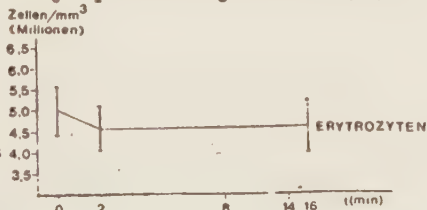
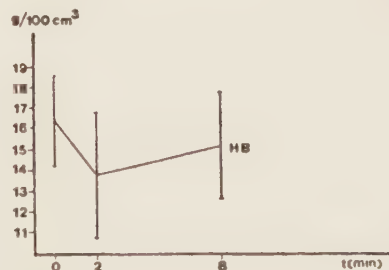
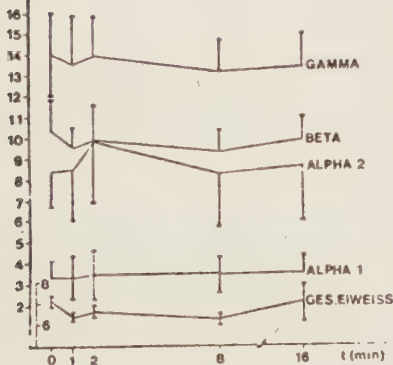
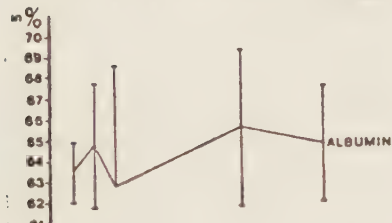
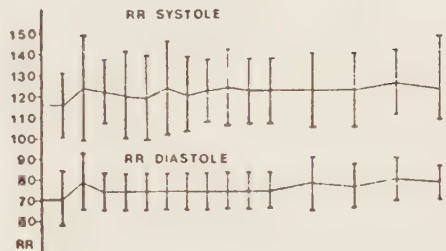
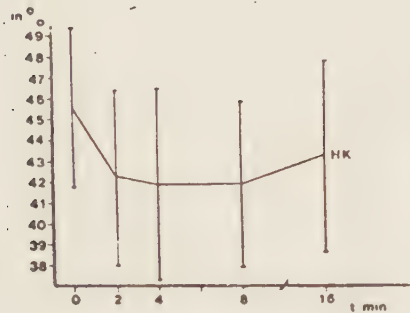


Abb. 8: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen
nach der Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate in 10 s

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0,3 mg/kg KG in 10 sec
n = 3

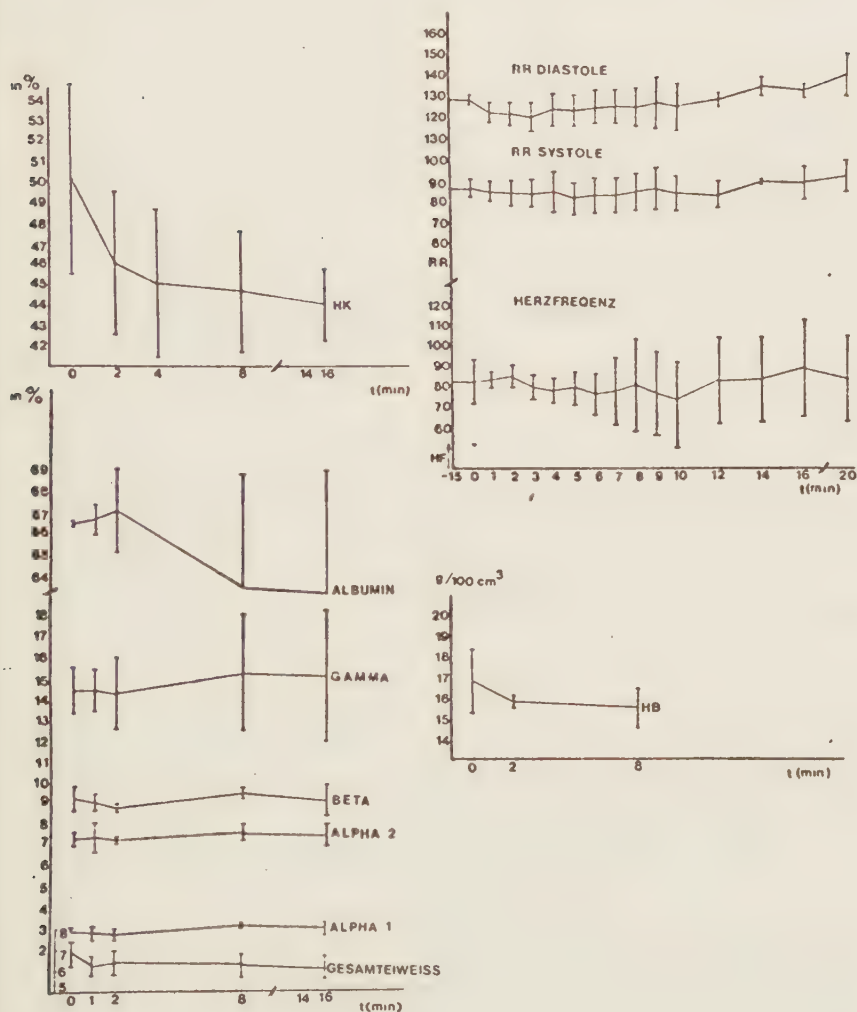
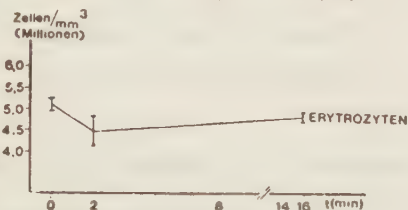
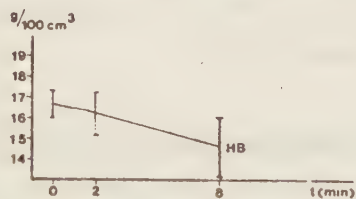
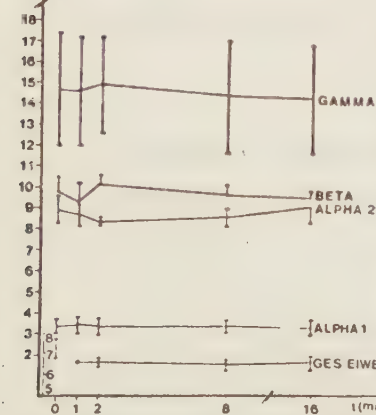
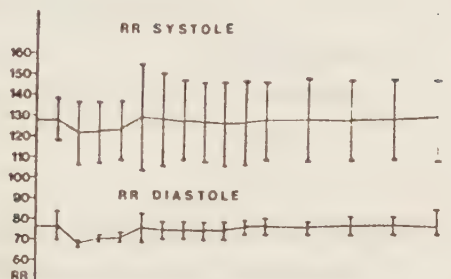
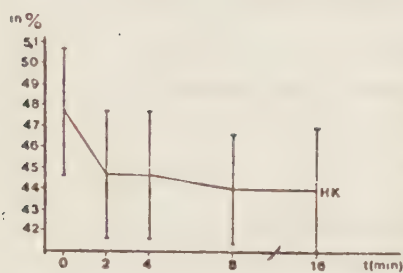


Abb. 9: Die Mittelwertskurven und Standardabweichungen nach
der Injektion von 0,4 mg/kg KG Etomidate in 10 sec.

ETOMIDATE MITTELWERTE nach 0.4 mg/kg KG in 10 sec
n=3



G. Literaturverzeichnis

1. Jansen, P.A.J., Niemgeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L.,
Lenaerts, F.N.:
Etomidate Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 21,
1234 (1971)
2. Doenicke, A., Kugler, J.:
Etomidate - Erste klinische Prüfung eines neuen
intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht)
3. Doenicke, A., Kugler, J., Praetorius, B., Grote, B.:
Welche Vorteile bietet Etomidate zur Einleitung einer
Neuroleptanalgesie, einer Inhalationsnarkose und zur
Ambulanzanaesthesie ?
7. Int. Fortbildungskurs für Klin. Anaesthesiologie,
Wien 1975
4. Doenicke, A., Praetorius, B., Buchner, G., Harlass, G.:
Einleitung einer Halothan - NO_2/O_2 - Anaesthesie mit
Propanidid oder Etomidate.
(Anaesthesist; im Druck)
5. Doenicke, A., Bartsch, Ch., et al.:
Vergleichende Untersuchung des Kreislaufverhaltens und
der Myokardfunktion nach Ro, Propanidid und Etomidate
(in Vorbereitung)

6. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., Laub, M., Killian, I., Kalmar, L., Bezecky, H.:
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien iv applizierbaren Hypnotikum.
Anaesthesist 22, 357 (1973)
7. Kugler, J.:
Electroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einführung, 2. Aufl. Stuttgart : Thieme (1966)
8. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecky, H., Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.:
Histamine release after intravenous application of short - acting hypnotics. A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid. Brit. J. Anaesth. 45, 1097 (1973)
9. Götz, E.:
Wirkung von Fentanyl, Droperidol und Etomidate auf Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der isolierten perfundierten Leber.
Anaesthesist 23, 331 (1974)
10. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.:
EEG und motorische Aktivität unter der Narkose.
Anaesthesiologiae internationale, V. Symp. Proceedings, Dresden 38 (1972)

11. Doenicke, A.:

Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erste klinische Erfahrungen über ein neues intravenöses Hypnotikum. Proceedings: 6. Int. Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie, Wien (1973)

12. Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemce, H., Schürk-Bulich, M.:

Kreislaufverhalten und Myocardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika Etomidate, Propofol, Methohexital.

Anaesthesist 23, 108 (1974)

13. Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, K.H.:

Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Propofol, Etomidate und Methohexital)

Anaesthesist 22 (1973)

14. Hempelmann, G., Hempelmann, W., Piepenbrock, S., Oster, W., Karliczek, G.:

Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten.

Anaesthesist 23, (1974)

15. Brückner, J.B., Gethman, J.W., Patschke, D., Tarnow, J., Weymar, A.:

Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen

Anaesthesist, 23, 322 (1974)

16. Hempelmann, W., Hempelmann, G., Piepenbrock, S.:
A comparative study of bloodgases and haemodynamics
using the new hypnotic etomidate, CT 1341, methohexitone,
propanidid and thiopentone.
Acta anaesth. scand. Suppl. (1975)
17. Doenicke, A., Kugler, J., Lorenz, W., Wagner, E.,
Lemke, H., Killian, I., v. Deuffer, I., Kalmar, L.,
Praetorius, B., Schellenberger, A., Schmidinger, St.,
Spieß, W.:
Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen
mit dem neuen i.v. Kurznarkotikum Etomidate.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 22, 149 (1975)
18. Brückner, J.B.:
Animal experiments and clinical studies on the
circulatory effects of Etomidate (R 26490).
Papers presented at the international round table
"Anaesthesia with Droperidol and Fentanyl" in
St. Paul de Vence, March 1974
19. Doenicke, A., Kugler, J., Buchner, G., Kalmar, L.,
Praetorius, B.:
Klinische Prüfung über das Kurzwirkende i.v. Hypnotikum
Etomidate (in Vorbereitung)

20. Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Patschke, D., Tarnow, J.,
Weymar, A.:

Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den
Kreislauf des Menschen

Vortrag auf dem 2. Etomidate - Symposium, München
Juni 1973

21. Kettler, D., Sonntag, H.:

Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und
Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter
Narkoseeinleitung mit Etomidate.

XIII. Gemeinsame Tagung der Deutschen, Schweizerischen
und Österreichischen Gesellschaften für Anaesthesiologie
und Reanimation, Linz 1973

22. Doenicke, A., Heykants, J., Kugler, J., Wynants, J.,
Löffler, B.:

Plasmakonzentration und Hirnfunktion nach Etomidate
(in Vorbereitung)

23. Kurz, H.:

Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von
Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion
Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 233 (1969)

Lebenslauf

Am 31.8.1944 wurde ich als Sohn des Architekten Karl Locher und seiner Ehefrau Lina, geb. Helmschrott in Dillingen/Donau geboren.

Ausbildung:

- 1950 - 1955 Volksschule Lindau/Bodensee
- 1955 - 1965 Humanistisches Gymnasium Lindau
- 1965 Abitur o.a. Gymnasium
- 1966 Beginn des Studiums der Naturwissenschaften und der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1969 - 1971 Unterbrechung durch Unfall und Krankheit
- 1973 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
- 1975/76 Staatsexamen an der Universität München.
- 1976 Medizinalassistent am Krankenhaus München - Schwabing
- ab 1977 Assistentsarzt am Baragwanath und General Hospital , Johannsburg

